Aus dem Privatlaboratorium des Privatdocenten Dr. Hanau
in Zürich.

Beiträge zur Lehre vom Carcinom.

Histologische Untersuchung des disseminirten durch Impfung in die Bauchhöhle erzeugten Peritonealcarcinoms der Ratte.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doctorwürde

vorgelegt

der hohen medicinischen Fakultät der Universität Zürich

von

Hermann Jenny, med. pract.

aus Ennenda, Kt. Glarus, z. Z. Assistenzarzt am Kantonsspital St. Gallen.

Mit 2 Tafeln.

Berlin 1895.

Gedruckt bei L. Schumacher.

Sonder-Abdruck aus dem Archiv für klinische Chirurgie. Bd. LI. Heft 2.

Meinem lieben Vater

Herrn Dr. med. Friedrich Jenny-Temme

in Dankbarkeit

gewidmet.

I. Einleitung.

Ueber die directen Ursachen der Entstehung des Carcinoms hat sich noch nichts Befriedigendes ermitteln lassen; bis jetzt scheint die Methode und der Gedanke nicht zu existiren, welche im Stande wären das Dunkel zu erhellen. Fehlt uns doch noch die Lösung der Vorfrage nach der unmittelbaren Ursache des normalen Wachsthums und seiner Begrenzung. Bis ein neuer Weg gefunden ist, müssen wir uns bescheiden, mit Hülfe unserer alten Mittel schrittweise neue Einzelheiten fest zu stellen, deren Kenntniss uns indirect ein wenig weiter bringen, oft auch nur schon bestehende Streitfragen in dem einen oder andern Sinne entscheiden kann.

Im Folgenden seien die Ergebnisse unserer histologischen Untersuchungen über die feineren Verhältnisse des disseminirten Peritonealcarcinoms mitgetheilt, welche wir an den von Hanau durch künstliche Uebertragung erzeugten Rattenkrebsen ermittelt haben.

Um Irrthümern vorzubeugen geben wir hier nochmals eine Uebersicht über das gesammte Material der Hanau'schen Krebsimpfungen zur allgemeinen Orientirung:

Ratte 0. Spontanes ulcerirtes Carcinom der Vulva, rechts krebsige aufgebrochene Inguinaldrüse; in der linken Inguinalgegend und in der rechten Axilla je eine krebsige nicht ulcerirte Drüse. † 27/28. XI. 1888.

Von einer der nicht ulcerirten Drüsen wurde in die mit der Bauchhöhle communicirende seröse Höhle des Testikels geimpft am 28. 11. 88;

Versuchsratte I. † 14. 1. 1889 mit hochgradigem Carcinom des Peritoneums und

Versuchsratte II. die am 28. 1. 1889 getödtet wurde und bei der Section ein 2,5 Mm. breites Krebsknötchen am Gubernaculum Hunteri sowie ein zweites 8 Mm. langes und breites und 6 Mm. dickes zwischen Testikel und der Cauda der Epididymis zeigte. Ueber diese beiden Versuche ist von Hanau berichtet: Fortschr. d. Medicin Bd. VII. 1889 No. 29. Verhandlungen des Congresses für innere Medicin 1889 pag. 289. Langenbeck's Archiv Band XXXIX. Heft 3. Correspondenzbl. für Schweizer Aerzte Jhg. XIX. 1889. 9. Wintersitzung der Gesellschaft der Aerzte in Zürich.

Von Versuchsratte II. wurde abgeimpft auf

Versuchsratte III. am 28. 1. 1889. Dieselbe, am 24. 4. getödtet, zeigte eine noch viel ausgebreitetere Carcinose des Peritoneums als I. und auch einen kleinen Knoten im hintern Mediastinum. Da über diesen Befund erst ganz kurz (Verhandlg. des Congr. für innere Med. u. Langenbeck's Archiv l. c., in letzterem auch eine Abbildung Taf. I. Fig. 6.) berichtet worden ist, so sei hier das Versuchs- und Sectionsprotokoll in extenso wieder gegeben.

Versuch III. 28. 1. 1889. Von dem Tumor des Versuchsthieres II. wird sofort vom Medianschnitt aus diesem parallel ein dünnes Scheibchen abgeschnitten und zur Hälfte möglichst bald ohne Verwendung von Antiseptica in die rechte Hälfte des Scrotums einer alten Ratte implantirt. Die Wunde mit Catgut, mit einer Tabaksbeutelnaht vereinigt.

5. 2. Wunde mit trockenem Schorf. 5 Centimesstück gross derb infiltirt, tiefere und Bauchpalpation negativ.

9. 2. Wunde war offenbar aufgegangen, zeigt einen linsengrossen trockenen Schorf.

11. 2. Schorf kleiner. Leichte Eiterung am Wundrand, derselbe derb. Klein erbsengrosses Knötchen peripher vom Hoden, das sich derb durchfühlen lässt.

14. 2. Schorf kleiner durch Schrumpfung der verheilenden Wunde. Knötchen in demselben Zustand durchzufühlen.

26. 2. Wunde total verheilt. Knötchen sehr derb, erbsengross durchzufühlen, grenzt sich vom Hoden gut ab, ist verschieblich, aber nicht wie der Hoden durch den Inguinalcanal zu verschieben.

9. 3. Der Tumor ist dem Gefühl nach grösser und länglich geworden.

19. 3. Tumor sicher gewachsen, länglich, hart, höckerig. Ein eben aber deutlich fühlbarer kleiner am Ductus spermaticus. Thier munter.

3. 4. Tumor hart, höckerig, sicher vergrössert. Einige Tage später wird dieser Befund nochmals constatirt.

12. 4. Der Tumor füllt die Scrotalhöhle vollkommen aus, so dass der Testikel nicht mehr ins Scrotum geschoben werden kann. Er ist zweifellos wieder gewachsen, sehr hart, höckerig, hat auf der Seite einen tiefen queren Einschnitt. In der Gegend der Impfnarbe, die flach und klein linsengross war, findet sich, und zwar in der caudalen Partie derselben, ein kirschkorngrosses

rundes Ulcus mit scharfem nicht verdicktem Rande und etwas eiterig belegtem Grunde.

Der Tumor ist mit dieser narbigen Hautstelle sicher fest verwachsen, weil sie sich, wenn der im Ganzen bewegliche Tumor nach oben verschoben wird, trichterförmig einstülpt.

Der Befund wird einige Tage später Privatdocenten Dr. Falkenheim (in Frankfurt) demonstrirt, der ihn auch constatirt.

14. 4. Vorm. $10^1/_2$ Uhr wird die Scrotalhaut der Länge nach über dem Tumor gespalten, das Unterhautgewebe fest mit ihm verwachsen gefunden. Der Tumor wird bis zu halber Dicke längs eingeschnitten. Die Schnittfläche der Rindenpartie mehr grauweisslich, im centralen Theil leicht vorquellend, weis, trocken. Consistenz überall fest. Es werden zwei schmale Stücke excidirt, das eine geht verloren, das andere wird zur Impfung in Versuch V. und VI. verwandt. Die Wunde mit Catgut geschlossen. Blutung gering, steht auf Compression.

In den nächsten Tagen geringe Schwellung. Dagegen wird der Bauch genau palpirt und neben zahlreichen harten kleineren etwa erbsengrossen Tumoren, die oberflächlicher in der Bauchhöhle liegen, ein stark nussgrosser höckeriger sehr harter Knoten mehr in der Tiefe constatirt.

24. 4. Vormittags im Berliner hygienischen Institut wird die Ratte nochmals untersucht und die vorher wiederholt constatirten Tumoren im Abdomen wieder gefühlt und auch Privatdocent C. Fränkel demonstrirt, der sich von ihrem Vorhandensein überzeugt.

Alsdann wird die Ratte mit einer Zange erdrosselt und sofort secirt.

Sectionsbefund:

Die Exstirpationswunde ist wieder total aufgeplatzt, die Ränder leicht unterminirt aber absolut nirgends infiltrirt oder verdickt aus Tumormasse bestehend. Der Grund wird von weisslicher Geschwulstmasse gebildet, die sich als dicken Brei herausstreichen lässt, in ihren oberflächlichen Schichten.

Die rechte Hälfte des Scrotum von einer haselnussgrossen, die Cauda der Epididymis verhüllenden, Tumormasse, mit theils platter, theils höckeriger Oberfläche, eingenommen, an welche sich ein ebenso grosser gleichartiger Tumor anschliesst, der dorsal vom Hoden mit der hintern Wand der serösen Hodensackhöhle verwachsen ist. Kleinere bis kleinerbsengrosse Knötchen begleiten das Vas deferens, mit ihm verwachsen. Der Kopf der Epididymis wiederum von platten aus kleineren zusammengesetzten Knoten der gleichen Art auf seiner äusseren Seite bedeckt, während die innere und das zum Samenstrang gehörige „Mesenterium“ viele bis hirsekorngrosse zeigt. Das „Omentum“ des rechten Hodens dicht durch- und besetzt mit Knoten bis Pfefferkorngrösse zusammengefaltet. Einzelne kleine Knötchen auf dem des linken Hodens und dem Kopf der Epididymis. Das linke „Hodenomentum“ mit den Knoten des grossen Netzes verwachsen. Das grosse Netz in seiner unteren Hälfte in eine Knotenmasse umgewandelt, die in der Mitte des unteren Randes zu einem pflaumengrossen Packet confluiren. Es ist vielfach zusammengeschoben und gefaltet verwachsen. Auf seiner linken Seite ist es mit dichten submiliaren, auf der rechten mit z. Th.

confluirenden bis hirsekorngrossen durchsetzt; die nicht verdickte obere mittlere Partie an der grossen Curvatur des Magens wie bestäubt mit kleinsten Knötchen. Am Mesenterium bis pfefferkorngrosse, vielleicht Drüsen entsprechende Knoten besonders nahe am Darm, an einer Stelle fliessen sie zu einem den Gefässen parallel gehenden Strang von 2—3 Mm. Breite zusammen. Das Omentum minus in eine höckerige kirschgrosse Knotenmasse umgewandelt, von welcher ausgehend dicht gedrängte platte Knoten die Serosa des linken unteren Leberlappens vorne bedecken. Im Ligamentum gastro-lienale und hinter dem Magenfundus reichliche Knoten. Die Milz umsäumt von solchen; ein haselnussgrosser liegt hinter der Milz mit deren concaven Fläche fest verwachsen. Auf der Unterfläche des Diaphragma ca. 6 bis kleinerbsengrosse Knoten. Das Peritoneum parietale der hintern Bauchwand im untern Abdomen, rechts mit bis miliaren, links mit submiliaren ziemlich dichten Knoten, rechts mehr. Die Samenblase von pfefferkorngrossen umwachsen. Ebenso mehrere bis erbsengrosse Knoten retroperitoneal, beiderseitig von den grossen Gefässen resp. dem oberen Rectum. Dann ein hanfkorngrosses im hintern Mediastinum 1 Ctm. über dem Zwerchfell zwischen Aorta und Oesophagus. Auch um die Nieren herum Knoten.

Alle Knoten sind hart, rein weiss und trocken auf der Schnittfläche. Sie zeigen meistens einen Hof injicirter Gefässe, der sich auch bei vielen, die auf einer Fläche wie dem Zwerchfell oder dem Peritoneum parietale aufsitzen, auf einen grossen Theil des Knotens erstreckt. In solchen Fällen ist der Knoten bis auf seine Kuppe, die eine mehr oder weniger grosse Ausdehnung haben kann, von gefässreichem röthlichem Gewebe überzogen. Auf der Kuppe hat er dasselbe gleichsam durchbrochen.

Es wird sofort ein Knötchen frisch untersucht und bei der Untersuchung ein verhorntes Plattenepithelcarcinom constatirt.

Es werden je ein Stückchen von kleineren Knoten auf 3 Ratten in der bisherigen Weise verpflanzt: Versuch VII. VIII. IX.[1])

Die Betrachtung zeigte somit, dass für das blosse Auge sowohl dem Peritoneum aufsitzende als auch deutlich in seine Substanz eingelagerte Knötchen vorhanden waren, abgesehen von den Drüsenmetastasen, zu welchen auch der mediastinale Knoten gehört.

Das Thier wurde in toto in starkem Spiritus fixirt.

Es wurde gerade dieses Material benutzt, erstens weil es sich bei dem 2. u. 3. Versuchsthier um ganz frisch fixirte Objecte handelte, dann weil die Pathogenese der Knoteu insofern eine einfache zu sein schien, als eine einmalige Zufuhr des Geschwulstmaterials in geringer Menge in den Peritonealsack stattgefunden hatte, drittens lag ein typischer stark verhornter Plattenepithelkrebs vor mit grossen leicht erkennbaren Elementen, endlich waren alle

[1]) Die Versuche IV—IX sind sämmtlich aus verschiedenen Gründen misslungen (mündliche Mittheilung von Hanau).

Stadien der Geschwulstbildung von den kleinsten staubartigen bis zu grossen Knoten macroscopisch vorhanden.

Zwei Fälle von menschlichem disseminirten Peritonealkrebs nach Carcinoma ventriculi resp. Carcinoma cystidis felleae ergaben auch, namentlich der in den kleinen Knötchen nicht characteristischen Zellform wegen zu wenig deutliche Bilder, als dass wir sie schon in dieser Arbeit verwenden konnten.

Die Fragen, welche wir zunächst durch unsere Untersuchung objectiv zu beantworten hofften, waren:

1) Wie sehen die kleinsten microscopisch erkennbaren Krebsherde aus?
2) welche Structur haben die successive complicirter gebauten und grösseren?
3) und welches ist das Bild der complicirtesten und der grössten?

Hiermit war zugleich eine eingehende Feststellung des thatsächlichen histologischen Befundes jener drei Impfcarcinome gegeben, welche bisher erst z. Th. durch Hanau stattgefunden hatte.

Des Weiteren:

4) wie lässt sich aus den vorhandenen objectiven Bildern die Entstehung und die weitere Entwicklung der Krebsknötchen erschliessen?
5) und welche allgemeine Schlüsse lassen sich eventuell aus dem fest gestellten in Bezug auf manche Punkte der Genese des Carcinoms ziehen?

Als Anhang fügen wir noch bei: Einige Bemerkungen über Riesenzellen im Carcinom.

Es wurden deshalb ausser Schnitten durch verschieden grosse Knoten aus dem Omentum und vom Zwerchfell ausgedehnte continuirliche Schnittserien von solchen Stellen des Omentum (also einer Bauchfellduplicatur), des Peritoneum parietale und der Oberfläche des Pancreas (des 3. Versuchsthieres), auf welchem eben wie feinster Staub sichtbare Knötchen zu erkennen waren, angefertigt. Auf diese Weise hofften wir auch für das blosse Auge nicht mehr sichtbare Knötchen zu erlangen. Ausserdem standen mir sämmtliche von Hanau früher hergestellte Präparate der 3 Versuche zur Verfügung.

Die Färbung fand mit Alaun-Carmin meist am Stück statt.

Die Celloidinserienschnitte wurden nach Weigert-Summers behandelt. Sämmtliche Schnitte haben eine Dicke von 15— 18 μ. Selbstverständlich wurden alle Serienschnitte durch die einzelnen Knötchen durchmustert um Irrthümer zu vermeiden und namentlich um nicht seitliche Durchschnitte mit Hauptschnitten zu verwechseln.

II. Beschreibung der mikroskopischen Befunde.

An den kleinsten nur durch das Mikroskop nachweisbaren Krebsknötchen liess sich feststellen, ob dieselben dem Peritoneum aufsassen oder in die Substanz desselben eingelagert waren. Die ersteren waren an allen untersuchten Stellen vorhanden, die letzteren überwogen an dem Peritoneum der Duplicaturen und fehlten dem fester aufsitzenden parietalen und pancreatischen Ueberzug.

Wir besprechen zunächst

A. Die auf dem Peritoneum sitzenden Knötchen,

mit dem kleinsten sicher erkennbaren beginnend, welches wir auffinden konnten.

Dasselbe ist durch Fig. 1, Taf. I wiedergegeben (Zeiss Oel-Immersion $^1/_{12}$ Ocul. 1. Abbe'scher Zeichenapparat).

Das Präparat entstammt einem senkrechten Durchschnitt des Netzrandes. Das Netz hat eine Dicke von 0,2—0,4 Mm. und besteht im Wesentlichen aus Fettgewebe mit stark gefüllten Blutgefässen. Die beiden oberflächlichen Schichten werden gebildet durch dünne, aus feinfaserigem rund- und langkernigem Gewebe und z. Th. reichlichen Capillaren bestehende, Lagen von 0,009—0,04 Mm. Dicke. Wenn die Schicht dicker ist, sind viel ausgedehnte Capillaren dabei. Zum Theil ist deutliches Endothel auf der Oberfläche wahrzunehmen, manchmal fehlt dasselbe, manchmal liegen seine Zellen unregelmässig, auch liegen oft rothe Blutkörperchen und feinstkörnige blasse Masse auf der freien Oberfläche (wohl bei der Section dazugekommen). Sowohl in der Substanz des Netzes oberflächlich und tiefer, wie auf der Oberfläche befinden sich zahlreiche bis höchstens 0,34 Mm. maximal dicke, meist aber viel kleinere Durchschnitte von Krebsknötchen.

Diese Abbildung zeigt ein Stückchen der oberflächlichen Schicht des Netzes und deren Nachbarschaft.

$a_1 a_2$ = 2 Krebszellen; b,b = Endothelien c,c = Capillaren z. Th. mit Blutkörperchen = e gefüllt f.f = Fettzellen des Perit. s = Stroma des Perit. t,t = Septa und breitere Bindegewebsstreifen zwischen den Fettzellen o = oberfl. Schicht des Perit.

An der freien Oberfläche sehen wir in einer leichten Einsenkung der obersten Schicht o zwei grosse Zellen a, az; die eine ist kegelförmig a, und sitzt der zweiten an dem einen Ende abgestutzten elliptischen Zelle az mit

ihrer Basis so an, dass sich die flachen Theile beider Zellen berühren. Die Längsachsen beider Zellen liegen der Oberfläche des Peritoneums gleich gerichtet. Beide zusammen bilden somit ein plattes ellipsoides Gebilde, welches in der Mitte leicht vertieft ist. Das ganze Knötchen hat eine Flächenausdehnung von 0,056 Mm. Jede der beiden Zellen, die es zusammensetzen, ist halb so lang. Die grössere der beiden Zellen hat eine Dicke von 0,024 und die andere von 0,020 Mm. Die obere Zelle a_1 ist ziemlich scharf contourirt, ihr Protoplasma ist ziemlich schwach tingirt und von fast homogenem Aussehen. Sie bestitzt 4 aneinanderliegende resp. theilweise sich deckende Kerne mit scharfem Contour und grossen Kernkörperchen und andern kleinen feinen Körnchen, die besonders gegen die Peripherie hin gelagert sind. Die Kernkörperchen haben z. Th. einen etwas lappigen unregelmässigen Bau und sind sehr stark tingirt.

Bei der in der Zeichnung wiedergegebenen Einstellung sind nur 3 Kerne vorhanden und nebeneinander gelegen. Beim Heben des Tubus decken sie sich jedoch theilweise an den Rändern, und es kommt der 4. noch grössere heraus, der eine rundliche Gestalt hat, den mittleren vollkommen deckt, die beiden anderen partiell, und nach links noch ein Stück weiter in den Zellleib hineinragt.

Aehnliche Verhältnisse zeigt die andere Zelle a_2, nur ist hier bei der gleichen Einstellung ein einziger runder Kern mit mehreren stark tingirten Kernkörperchen und kleineren dunklen Körnern deutlich sichtbar. Beim Heben des Tubus kommen indess auch hier noch drei weitere zum Vorschein, 2 nach unten, wovon der eine in der Zeichnung schon blass angegeben ist, und einer nach oben und links, der in der Zeichnung gleichfalls nur angedeutet ist.

Diese 3 letzten Kerne sind noch chromatinärmer mit theils einfachen, theils mehrfachen Kernkörperchen; sie decken mehr oder weniger den erst beschriebenen Kern.

Im folgenden Schnitt der betreffenden Serie sehen wir die durch Tubusverschiebung zum Vorschein gekommenen Kerne wieder.

Nach der Bauchhöhle zu liegen diese beiden Zellen vollständig frei, unbedeckt von Endothelien, dagegen sehen wir auf der Unterlage besonders an der (in der Zeichnung) unteren Hälfte eine Reihe von aneinander gelegenen kleineren polygonalen Zellen mit blassem Protoplasma und relativ grossem bläschenförmigen Kern mit blassgefärbten Kernkörperchen und feinen kleinen dunklen Körnchen an der Peripherie.

Diese Zellen sind z. Th. von der feinfaserigen Unterlage der obersten Schicht des peritonealen Stromas g abgehoben. An einer Stelle ist der Schnitt nicht vollkommen senkrecht zur Oberfläche des Peritoneums, und man sieht hier deshalb die Endothelien in doppelter Schicht.

Da wo die beiden grossen Zellen dem Peritoneum direct anliegen, sehen wir keine Endothelien mehr, sondern nur noch die oberste feinfaserige Schicht des Bauchfells, auf welcher sie unmittelbar sitzen.

Am oberen Ende kommen von neuem Endothelien b zum Vorschein. An der gleichen Stelle im Winkel zwischen Endothel und den beiden grossen Zellen ist eine nicht ganz deutliche Capillare zu sehen, in deren Lumen ein Leucocythenkern sichtbar ist.

Im vorhergehenden Schnitt ist nichts von einem Knötchen resp. von diesen beiden grossen Zellen zu sehen, im folgenden dagegen noch das Bild einer ovoiden Zelle mit 3 sich partiell deckenden Kernen von derselben Grösse wie jede der beiden oben beschriebenen Zellen a_1 und a_2. Mit diesem Schnitt verschwindet dieses Krebsknötchen.

Epikrise. Als kleinsten Carcinomherd sehen wir in dem beschriebenen Präparat dem Stroma des Peritoneums, anstatt des nur an dieser Stelle fehlenden endothelialen Ueberzugs, aufsitzend eine Gruppe von nur 2 Zellen von echt epithelialem Typus, mehrkernig, an der aneinander zugekehrten Fläche mit Andeutung eines Riffelsaumes, ohne Intercellularsubstanz, mit ihrer freien Oberfläche der Bauchhöhle zugekehrt. Die Zellen sitzen nicht pallisadenartig auf wie normales Epithel auf seinem Stroma, sie seigen nicht cubische oder cylindrische Form, wie die direct dem Stroma aufsitzenden Epithelien. Ihre grössere Achse ist die horizontale (parallel der Stromaoberfläche). Sie bilden zusammen ein abgeplattetes, ellipsoides Knötchen; kurz aus diesen morphologischen Verhältnissen kann man den Eindruck gewinnen, — besonders wenn man die Lage der mehrfachen Kerne, die einen Klumpen in der Mitte der Zellen bilden, berücksichtigt — als ob in diesem Herde die Tendenz zu einem ausgeprägten Knötchen auszuwachsen, schon gut ausgedeutet sei, und nicht diejenige, später einen regelrechten Ueberzug normalen Plattenepithels zu bilden.

Der Grösse nach folgt das in Fig. 2, Taf. I wiedergegebene Gebilde, welches schon als typisches allerdings nur aus einem einzigen, Epithelbalken bestehendes Krebsknötchen auftritt. Dasselbe liegt dem Peritoneum parietale auf.

Der Schnitt durch das Peritoneum parietale zeigt im Ganzen folgende Schichten:

1. zu äusserst noch einen Rest von Bauchwandmusculatur
2. auf diesen folgt eine Lage Fettgewebe von wechselnder Dicke, dessen oberflächlichste Schicht unter dem Peritoneum kernreicher erscheint. Die Vermehrung betrifft namentlich die kleinen runden sich weit intensiver färbenden Kerne, welche der Form nach den Nuclei einkerniger Leucocythen entsprechen. Diese Kernvermehrung fehlt indessen an manchen der microtomirten Stückchen.
3. zu oberst liegt das Peritoneum selbst als eine Schicht von 0,065 Mm. Dicke gut gegen das Fettgewebe abgegrenzt, wesentlich parallelfaserig und ziemlich kernreich, kenntlich durch feine elastische Fasern. Die Kerne sind theils oval, blass, theils schmal spindelig. Ein Endothel ist vorhanden, jedoch

sind die Zellen nicht in einer einfachen Lage zu sehen, die die Schmalseite der einzelnen Elemente dem Beobachter zukehrt, sondern die Zellen liegen etwas wie zerworfen, sie bilden kein continuirliches Band auf der ganzen Strecke, sondern die Reihe ist oft unterbrochen, so dass höchstens etwa 4 sich aneinander schliessen, z. Th. liegen sie auch dachziegelartig übereinander, einzelne erscheinen auch abgelöst. Wo eine Unterbrechung des Endothels stattfindet, zeigt sich jedesmal der Durchschnitt einer weiten Capillarschlinge, in welcher man bisweilen Kerne von Leucocythen wahrnehmen kann.

Für das Knötchen selbst ergeben sich folgende Verhältnisse:

Verfolgen wir das Knötchen a—a_1 in der Serie, so finden wir nur im vorhergehenden Schnitt noch einen kleinen Theil des Knötchens; im folgenden Schnitt ist schon nichts mehr von dem Knötchen zu entdecken, als eine leichte Vermehrung der Kerne im Peritoneum.

Das Knötchen a—a, zeigt annähernd ovale Form, seine Länge beträgt 0,045 Mm. und seine Dicke 0,034 Mm. Das Knötchen liegt auf der oberflächlichsten Schicht des Peritoneums; es ist aber zum grössten Theil von Capillaren und Endothel, welche eine dünne (neugebildete) Schicht auf dem Periotoneum bilden, umgeben; nur an einer kleinen Stelle bei a_1 liegt es ganz frei nach der Peritonealhöhle. An seiner Aussenfläche, d. h. an der nach der Bauchhöhle gerichteten Seite sieht man 2 Zellen b b, die hier auf dem Durchschnitt Spindelform haben; das Protoplasma ist ganz schwach tingirt und zeigt keine besondere Structur, dagegen ist der Kern der einen Zelle gross und polygonal, der der andern schmal, beide sind ziemlich stark tingirt und haben feinkörnige Beschaffenheit. Diese beiden Zellen liegen dachziegelartig übereinander, indem sie sich noch mit ihren beiden Enden berühren. Zwei ähnliche Zellen b b finden sich weiter unten dem Peritoneum auf ähnliche Weise anliegend. Da die letzteren, in deren Nachbarschaft gar kein Carcinomknötchen liegt, vollkommen den Eindruck von Endothelzellen machen und dem Peritoneum nach der Art solcher aufgelagert sind, sind wir geneigt, die oben genannten zwei Zellen b b eher als Endothelien, als als Krebszellen zu deuten; dazu kommt noch, dass zwischen ihnen und dem Krebsknötchen ein feiner Spaltraum besteht.

Nach oben (auf der Zeichnung) und gegen das Peritoneum liegt das Knötchen direct dem Zellgewebe des Peritoneums an, und nur z. Th. existirt zwischen beiden eine bogenförmige Rinne, bei a_1 beginnend, convex gegen das Peritoneum, so dass man den Eindruck bekommt, als hätte sich das kleine Carcinomknötchen gegen das Bauchfell vorgedrängt. Nach oben in der Abbildung befindet sich hart am Knötchen eine ziemlich weite Capillare c mit Blutschatten e angefüllt; daneben liegen zwei polygonale stärker gefärbte Kerne k k von mittlerer Grösse, deren Zellleib nicht deutlich abgegrenzt ist, wogegen die ihnen nächstliegenden Krebszellen einen ganz scharfen Contour zeigen.

Wenn wir nun das Knötchen allein betrachten, fällt uns zuerst in der unteren Hälfte desselben eine grosse runde Zelle 1 auf, deren Protoplasma homogen ganz schwach tingirt, vollkommen durchsichtig ist und einen äusserst feinen, harten Contour hat. Ihr Kern ist rosettenförmig („gänseblümchenartig")

mit gesonderten Kernkörperchen für jede Abtheilung. Diese Zelle ist dann umschlossen, bei tiefer Tubuseinstellung, von einer grossen Zelle 2, bei höherer Tubuseinstellung dagegen kann man den Leib verfolgen, wo bei tiefer Einstellung der Rand der includirenden (2.) gelegen ist. Hieraus ergiebt sich, dass diese 2. Zelle um die erste 1. zwiebelschalenartig herumgelegt ist. Die includirende Zelle 2. zeichnet sich durch ihre Grösse aus und hat die Form eines Ringes resp. eines Halbmondes; der Kern, ebenfalls von Halbmondform, besteht bei verschiedener Tubuseinstellung aus zwei aneinanderliegenden Kernen; er ist ziemlich schwach gefärbt und zeigt zwei dunkler gefärbte Kernkörperchen.

Eine ähnliche grosse Zelle 3 befindet sich am oberen Ende der Zelle 1; ihr Protoplasma ist ebenfalls sehr schwach tingirt, die Zellgrenze ist undeutlich, der Kern hat einen lappigen Bau, ist feinkörnig und hat ein grosses, dunkel gefärbtes Kernkörperchen.

Nach oben und nach unten von diesen Zellen schliessen sich 4—5 fernere Zellen an, die kleiner und dunkler tingirt sind, wie die eben beschriebenen zelligen Elemente; ihr Zellkern ist relativ gross und sehr stark tingirt und lässt keine bestimmte Structur erkennen. Sie machen dadurch den Eindruck von jüngeren Zellen.

Im Ganzen liegen, wie man das aus der Abbildung ersieht, die sämmtlichen Zellen annähernd concentrisch zu der zuerst beschriebenen includirten Zelle 1. Sämmtliche haben Plattenepithelcharacter und ihr Protoplasma bricht das Licht weit stärker wie das der übrigen zelligen Elemente. Es macht in Folge davon den Eindruck, wie wenn wir eine Krebsperlenbildung vor uns hätten.

Am oberen Rande des Knötchens sieht man ganz oberflächlich noch drei Endothelzellen b b b regelmässig aneinander gelagert; nach rechts im Bilde (also unter den genannten) sieht man noch ein paar blasse endothelkernartige (wie es scheint von der Fläche besehene Zellen), dann folgt eine der Oberfläche parallele äusserst feinfaserige Schicht, die zur Grenzschicht gz, gz des peritonealen Stroma's gehört.

Epikrise. Es liegt also in diesem Präparat vor: ein kleines rein aus Epithel gebildetes, platt ellipsoides Knötchen dem Bauchfell aufgelagert und theilweise umgeben von einer dem Bauchfell aufsitzenden Schicht offenbar neugebildeten vascularisirten Gewebes. Das Knötchen ragt noch partiell frei mit seiner vom Peritoneum abgekehrten Oberfläche in die Bauchhöhle. Es zeigt in seinem Innern ein Centrum, welches als Herd beginnender Verhornung aufzufassen ist, gebildet von einer grossen Zelle, um welche die nächstgelegenen sich bereits zwiebelschalenartig herumlegen. Was in der Figur 1 also kaum angedeutet war, ist in Figur 2 bereits zur deutlichen Wirklichkeit geworden. Die auf das Bauchfell aufgepflanzten Plattenepithelien haben sich vermehrt und haben nicht wie transplantirtes normales Epithel sich fortentwickelt; sie haben auch nicht wie auf eine Wundfläche bei der Regeneration hinüber-

gewachsenes sich wesentlich in der Fläche ausgebreitet und zugleich durch Vermehrung nach der freien Oberfläche und successive Verhornung einen regelrechten Epithelüberzug gebildet; sie sind im Gegentheil durch Wucherung nach allen Richtungen hin, stärker allerdings in der der Basis parallelen Richtung zu einem Knötchen ausgewachsen, in dessen Mitte alsdann der Anfang der Verhornung mit concentrischer Schichtung aufgetreten ist. Dabei bildet eine grosse Zelle den Mittelpunkt, diese Centralzelle stellt jedenfalls ein älteres Individuum dar, ob das älteste oder nur das am frühesten gealterte, kann nicht sicher entschieden werden. Die Lage des Knötchens ist jedenfalls epiperitoneal; die Mulde, in welchem es liegt, ist offenbar durch eine dünne in seiner Umgebung neugebildete Schicht auf dem Peritoneum zu Stande gekommen.

Ein wieder etwas andersartiges Bild zeigt Fig. 3, Taf. I.

Dieser Schnitt zeigt uns ein sehr kleines Krebsknötchen a, das auf dem periotenealen Ueberzug des Pancreas aufliegt. Das Peritoneum bildet auf der Oberfläche des Pancreas, von dem in P ein Stückchen noch angegeben ist, eine Schicht von 0,040—0,056 Mm. Dicke, bestehend aus an länglichen Kernen reichem faserigem Bindegewebe, stellenweise mit viel weiten Capillaren c, die dann namentlich eine oberflächliche Schicht bilden. Wahrscheinlich überwiegen die Capillaren und treten nur da optisch zurück, wo sie zusammengefallen sind. Das Endothel der Oberfläche ist nicht überall erhalten.

Durch die Serie verfolgt reicht das Knötchen durch 5 Schnitte hindurch, der abgebildete ist der 4. Schnitt und daselbst und im 3. zeigt es seine grösste Ausdehnung. In allen diesen Schnitten liegt es vollständig frei auf der Oberfläche des peritonealen Ueberzuges und nirgends lässt sich Endothel auf dem Knötchen nachweisen. Das Peritoneum ist an dieser Stelle sehr reich an kleinen ovalen Kernen, kleinen Gefässen mit Blutschatten gefüllt und Capillaren. Letztere c ragen an der unteren Grenze des Knötchens bis hart an dasselbe heran; sonst zeigt das Peritoneum keine Besonderheiten.

Für das Knötchen selbst ergeben sich folgende Verhältnisse:

Das Krebsknötchen a hat auf dem Durchschnitt eine länglich ovale Form und eine grösste Dicke von 0,026 Mm. und eine Länge von 0,104 Mm. Mit der einen Längsseite liegt es dem Peritoneum auf und grenzt sich scharf von demselben ab, mit der andern ragt es frei in die Bauchhöhle; an seinen kurzen Enden ist es leicht verjüngt und liegt hier ebenfalls dem Peritoneum auf. In der Mitte zeigt es eine Einschnürung und das macht den Eindruck, als ob hier 2 Knötchen resp. zwei Zellgruppen mit einander verwachsen seien.

Das Knötchen besteht aus einem Conglomerat von Zellen, zwischen denen kein Stroma nachweisbar ist. Die Zellen selbst sind alle gut gefärbt, zeigen meist deutliche Zellgrenzen, dunkle Kerne mit scharfem Contour und einem

oder mehreren Kernkörperchen; hie und da ist ein Kern feinkörnig. Verhornung ist nicht nachweisbar, dagegen zeigen einige der grösseren Zellkerne einen geringeren Chromatingehalt.

An der freien Oberfläche des Knötchens und zwar an der eingeschnürten Stelle liegt ein kleines durchsichtiges Gebilde z auf, das den Character einer kleinen Epidermisschuppe hat. Da es nicht in directer Verbindung mit dem Knötchen ist, so ist es nicht zu entscheiden, ob es nicht von aussen dazu gekommen ist.

Epikrise: Wir haben hier ein Zwillingsherdchen vor uns, das deutlich dem Bauchfell aufsitzt, frei in die Bauchhöhle hineinragt und aus nicht verhornten Epithelzellen besteht; es ist also ein Duplum von dem in Figur 1. dargestellten. Wir können dasselbe ohne Zweifel als das spätere Stadium des Herdchens von Figur 1. betrachten. Von einer Andeutung eines Ueberzugs, wie ihn normales Epithel bildet, ist nichts wahrzunehmen. Im Gegentheil die Bildung von knötchenförmigen Epithelherden ist bereits deutlich ausgesprochen. Der Durchschnitt der beiden verschmolzenen, das Knötchen zusammensetzenden Zellhäufchen ist ellipsoid d. h. ihr Contour ist nach allen Richtungen convex. Die Zellen platten sich zwar leicht nach der freien Oberfläche zu ab, werden aber anderseits auf dem Stroma nicht pallisadenartig. Sie sind also offenbar nach allen Seiten, stärker allerdings seitlich gewuchert. Im untern Zellhäufchen ist bereits eine leichte Andeutung einer Lagerung um eine Zelle als Mittelpunkt angedeutet.

Der Grösse nach ist dieses Doppelknötchen, ja auch schon jede seiner beiden Componenten erheblich grösser als das in Figur 2 dargestellte, also an Masse weiter gediehen, in Bezug auf die Weiterentwicklung der Zellen selbst steht es jedoch hinter jenem zurück, weil die concentrische Schichtung und die Andeutung beginnender Verhornung fehlt.

Ein weiter vorgeschrittenes Stadium stellt Fig. 4, Taf. I dar, wiederum ein Knötchen a vom Peritoneum parietale. Letzteres ist in der Abbildung links dargestellt. Die unterste (in der Abbildung ganz links gelegene) Schicht ist Fettgewebe (f = Fettzellen); die darauf (in der Abbildung nach rechts folgende) gelegene d ist faserig, kernreich, ohne Vermehrung der Kerne.

Das Knötchen a hat eine länglich-ovale Form und eine Dicke von 0,076 Mm. und eine Länge von 0,228 Mm. Die Verhornung der Krebszellen im Centrum

ist schon deutlich ausgesprochen. Wir sehen hier im Centrum eine unvollkommen concentrisch geschichtete ganz schwach tingirte etwas glänzende Hornmasse. Die Componenten derselben, undeutlich abzugrenzende Schalen, zeigen z. Th. feinste mit Carmin ziemlich stark gefärbte Körnchen (Keratohyalin).

Nach oben und unten vom Centrum aus werden einige Kerncontouren sichtbar z. Th. mit sehr kleinen stark tingirten Kernkörperchen versehen, sonst ist der Kern chromatinfrei; hie und da sind auch noch Contouren der Zellen selbst, allerdings nur undeutlich, wahrzunehmen. Die Kernmembran hat an einigen Stellen das Aussehen einer feinen Perlschnur, auch die Zellgrenze wird hie und da durch reihenförmig aneinanderliegende feinste Körnchen gebildet; bei einer Zelle liegt der Kern frei in einer Vacuole.

Gegen die Peripherie des Knötchens nimmt die Verhornung der Zellen ab und letztere stellen mit Ausnahme einer kleinen Stelle gegen die Bauchhöhle zu überall gutgefärbte platte Epithelzellen mit meist deutlich sichtbarem Protoplasma, grossem dunkeln Kern und mehreren Kernkörperchen dar. An der eben erwähnten Stelle reicht die Verhornung fast bis zur freien Oberfläche des Knötchens, doch ist auch hier zu sehen, dass die Verhornung vom Centrum aus gegen die Peripherie vorgeschritten ist, indem auch hier noch ziemlich deutliche Zellgrenzen bei abgeblendetem Lichte nachweisbar sind.

Nach oben und nach unten (in der Abbildung) ist die lebende Zellschicht 4—5 Zellen dick, während nach der Unterlage d. h. dem Peritoneum zu nur 2 Reihen unverhornter Zellen liegen.

Was nun das Verhältniss des Knötchens zur Unterlage resp. zur Umgebung betrifft, so haben wir folgenden Befund:

Das Knötchen liegt vollständig frei nach der Peritonealhöhle zu und ist von keinerlei anderwerthigem Gewebe überzogen; dies lässt sich mit Bestimmtheit auch für die übrigen Schnitte in der Serie nachweisen.

Das Knötchen sitzt direct auf der Peritonealoberfläche auf und zwar ist eine dünne Faserschicht mit ihm in directer Berührung. Die Schicht x, die auf den 1. Blick eine gewisse Aehnlichkeit mit Endothel besitzt, ist jedenfalls nicht als solche aufzufassen, sondern als eine zusammengefallene Capillare, in welcher noch zwei Leucocythenkerne l l stecken; dieser Befund ergiebt sich bei Benutzung der Micrometerschraube.

Auf der (in der Abbildung) oberen Seite des Knötchens ist deutliches Endothel b auf dem benachbarten unveränderten Peritoneum vorhanden.

Im folgenden Schnitt sieht man deutlich, wie am oberen Ende ungefähr dreieckig aber scharf abgegrenzt gegen das Knötchen, ca. $^{2}/_{3}$ der Dicke des Knötchens, eine Masse den spitzwinkligen Raum zwischen der Peritonealoberfläche und dem Krebsknötchen selbst ausfüllt; dieselbe besteht aus länglichen und rundlichen Kernen mit feinfaseriger Zwischensubstanz. An manche der schmalen Kerne schliesst sich zu beiden Seiten ein spitzer Protoplasmafortsatz an, bisweilen ist auch die Zwischensubstanz feinfaserig, also handelt es sich jedenfalls nicht um Epithel, sondern um gewuchertes peritoneales Bindegewebe oder Endothel.

Epikrise: Wir haben es somit in dem vorliegenden Epithelherdchen mit einem wohlausgebildeten typischen Krebskörper eines

verhornenden Plattenepithelioms zu thun, das dem Bauchfell gleichsam aufgeleimt ist und frei in die seröse Höhle hineinragt. Das Bauchfell ist unter dem Knötchen zwar nicht wesentlich verändert, jedoch in seiner nächsten Umgebung. Am oberen Ende des Epithelherdchens ist eine kleine Masse neugebildeten peritonealen Gewebes vorhanden, welches zwischen dem überhängenden Rande des Knötchens und der alten Oberfläche des Peritoneums sich einschiebt. (Am unteren Ende ist dies Verhältniss unklar wegen der Nachbarschaft eines anderen Knötchens.) Folglich hat mit der Ausbreitung des Epithelballens bereits eine secundäre, in den früher beschriebenen Bildern fehlende Neubildung von Bindegewebe in der Umgebung stattgefunden, die den Anfang einer Schale gleichsam darstellt, die das Knötchen umfasst.

Wie die Serie noch deutlicher als das Durchschnittsbild zeigt, hat das Knötchen über die Basis leicht hinausragende also frei nach aussen überhängende Ränder.

Was die Ausbreitung der Verhornung anbetrifft, so ist dieselbe rascher nach der freien Oberfläche hin fortgeschritten, als nach den andern Richtungen, und sie erreicht dieselbe, wie die Serie zeigt, in einem Schnitte bereits in ziemlicher Ausdehnung.

Das beschriebene Knötchen unterscheidet sich somit von den 3 vorher beschriebenen durch:

a) seine Grösse,
b) die viel weiter gediehene und bis zur freien Oberfläche gelangte Verhornung und
c) durch die unter seinem freien überhängenden Rande liegende Schicht neugebildeten Bindegewebes — dem ersten Anfang eines Stromas.

An dieses Bild lassen sich nun zunächst andere anschliessen, welche als weiter gediehene Stadien aufzufassen sind. Dieselben sind jedoch unter einander ungleich, so dass sich der Weg der Weiterentwicklung gleichsam spaltet.

a) Die einen dieser Knötchen zeigen bei Zusammensetzung aus einem einfachen Epithelballen mit z. B. erst angedeuteter Verhornung eine Umrahmung durch neugebildetes mesoblastisches Gewebe, also den ersten Anfang eines allerdings monoalveolären Baues mit Stroma.
b) die anderen zeigen Zunahme der Verhornung,

c) wieder andere Grössenzunahme,

d) andere endlich einen complicirteren Bau jedoch noch bei rein epithelialer Zusammensetzung. Diese 4 verschiedenen Formen können sich jedoch in gewisser Hinsicht combiniren.

Aus dem bis jetzt Beschriebenen ersehen wir, dass zuerst das Epithel als Novum auf das Peritoneum gekommen ist und auf demselben Fuss gefasst hat, dass es dem Stroma aufsitzt, und dass das Endothel an der betreffenden Stelle, die mit dem pathologischen Epithel in Verbindung steht, fehlt. Wie es verschwunden ist, bleibt unaufgeklärt. Dann sehen wir aber zugleich schon in den frühesten von uns festgestellten Stadien, dass das aufgepflanzte Epithel eine atypische Wucherung eingegangen ist, die zum knötchenförmigen Epithelherd führt, dass ferner die inneren Zellen schon sehr früh bei weniger dicker Schichtung als normales Epithel zur Verhornung tendiren, die dann central beginnt, nicht oberflächlich, obwohl eine freie Oberfläche zur Verfügung steht. Des Ferneren ergiebt sich, dass wahrscheinlich benachbarte zuerst isolirt entstandene Epithelherdchen zusammenfliessen und Zwillingsknötchen geben können, dass aber andererseits mit dem allseitigen stärker allerdings nach den Seiten stattfindendem Wachsthum des Knötchens dasselbe eine complicirtere Anordnung seiner Elemente bekommt, dass sich eine Neigung zur peripheren Sprossenbildung oder zur Zerlegung des Epithelherdes in mehrere allerdings unter einander verbunden bleibende eintritt.

Das peritoneale Bindegewebe reagirt mit Zellvermehrung und mit Neubildung von Capillaren in seiner Masse und namentlich in der nächsten Umgebung des Knötchens, so dass durch das neugebildete sehr gefässreiche Bindegewebe ein Wall um das Knötchen gebildet wird, in dessen Mitte es frei in einer Mulde eingelagert liegt.

Bleiben wir vorerst bei der Beschreibung der dem Peritoneum aufsitzenden Knötchen hier stehen, so können wir jedenfalls von den kleinsten der bisher beschriebenen Bildungen sagen, dass wir sie mit vollem Recht als durch Implantation vereinzelter Krebsepithelien auf die Bauchfelloberfläche entstanden ansehen können; von den grösseren bisher beschriebenen, dass sie jedenfalls auch dem Bauchfell aufsitzen und dass es möglich ist, auf Grund aller durch Beispiele vertretenen „Zwischenbilder“ sie von jenen kleinsten genetisch abzuleiten. Damit ist aber nur die Möglichkeit dieser

Ableitung gegeben, nicht die einzige Möglichkeit, wie wir weiter unten sehen werden.

Die Gruppe a wird durch das in Fig. 5, Taf. I wiedergegebene Knötchen repräsentirt.

Das Knötchen sitzt auf dem Peritoneum parietale (vergl. dessen Beschreibung bei Fig. 2).

a ist das Knötchen, b = Endothelien, c = Capillaren, d = oberste Schicht des Periton., v = kleine Vene.

Für das Knötchen selbst ergeben sich folgende Verhältnisse: Verfolgen wir dasselbe durch die Serie, so geht dasselbe durch 5 Schnitte von je 15 μ Dicke; es misst also in dieser Richtung 0,075 Mm. Seine maximale Länge in der Schnittrichtung beträgt 0,125 Mm., seine Dicke 0,0468 Mm.

Das Knötchen hat auf dem Verticalschnitt ungefähr die Form eines Kreissegmentes mit abgerundeten Enden. Die convexe Seite ist die obere, d. h. die dem Lumen der Peritonealhöhle zugekehrte. Mit der andern ist es dem Peritoneum aufgesetzt.

Das Peritoneum d unterhalb des Knötchens zeigt eine sanfte Verdickung um ca. $^1/_3$, und es fallen in ihm sofort einige sehr weite Lumina von Capillaren c auf, welche beim Schrauben als zusammenhängend sich erweisen. Es lässt sich in ihnen noch ein feines Fibrinnetz und ein paar zweifelhafte Schatten nachweisen.

Das Krebsknötchen grenzt sich scharf an seiner Basis gegen die oberflächlichste Schicht des Peritoneums ab; unterhalb des Knötchens ist nichts von Endothel zu erkennen. Eine Infiltration des Peritoneums fehlt daselbst. An dem im Bilde unteren Rande des Knötchens wird in einiger Entfernung schon der Endothelsaum ein continuirlicher (nicht mehr abgebildet), indem eine einfache Lage Endothelzellen dem Stroma in normaler Weise aufliegt. Dicht am untern Pole liegt der Schiefschnitt einer Capillare c, die nach der freien Oberfläche zu von einigen Zellkernen bedeckt ist; dieser Gruppe von Kernen schliesst sich alsdann vom Stroma abbiegend und nach rechts dem Carcinomknötchen folgend ein Streifen ähnlicher Zellkerne an, deren Protoplasma nur ganz vereinzelt sichtbar ist. Dieser Streifen ist aus einer einfachen Lage zusammengesetzt, nur an einer Stelle liegen drei Zellen aufeinander, an einer andern zwei. Er setzt sich dann, immer dem Contour folgend, auf die Convexität des Knötchens fort, wird jedoch etwas über der halben Höhe desselben von ihm getrennt durch eine der Länge nach getroffene Capillare, welche bogenförmig die Convexität des Knötchens umgiebt. Dieselbe ist an ihrer Oberfläche von den eben beschriebenen Zellen überzogen, auf ihrer anderen Seite befinden sich ebenfalls platte Kerne, wahrscheinlich Capillarkerne. An einer Stelle jenseits der Mitte fällt das Capillarlumen z. Th. ausserhalb des Schnittes und ist es hier also quer getroffen, am oberen Ende des Schnittes sieht man die Capillare wieder der Länge nach getroffen und dann verschwindet sie in der oberflächlichsten Schicht des Peritoneums; in diesem Verlauf ist sie deutlich weiter geworden.

Das Krebsknötchen selbst stellt einen einzigen epithelialen Zellballen dar ohne jedes Stroma. In der Mitte liegt eine sehr grosse Zelle mit scharf contourirtem, am Rande undeutlich radiär gestreiftem trüben Leib, in der Mitte ist das Protoplasma hell und es liegt daselbst ein scharf contourirter durchsichtiger Kern; nur ein ganz schmaler Rand davon ist körnig; das zugehörige Kernkörperchen ist ziemlich gross und intensiv gefärbt. Die Form d ieser Zelle ist etwas unregelmässig, buchtig; die Zelle ist umgeben von 7 anderen Zellen von ähnlicher Beschaffenheit, nur dass der Kern dieser Zellen ein wenig mehr Chromatin in seinem Gerüst hat. Beim Schrauben des Tubus kommen daneben auch Kerne vollkommen ohne Chromatin zum Vorschein, oder nur ganz spärliche Chromatinkerne oder ganz blasse Nucleolen.

Diese soeben beschriebenen Zellen zeigen theilweise noch eine Andeutung von Riffelsaum. Weiter nach aussen werden die Zellen kleiner, die Kerne wieder chromatinreicher, das Protoplasma gleichmässig trübe und röthlich gefärbt.

Die äusserste Lage zeigt wieder etwas kleinere Zellen, etwas stumpf polygonal, annähernd cubisch, der tiefen Schicht des Rete Malpighi etwa entsprechend. Der Kern ist dabei im Vergleich zur Zelle gross, die Abgrenzung der einzelnen Zellen undeutlich und nirgends ein Stachelsaum.

Epikrise: Das hier beschriebene Knötchen entspricht zwar in seiner Zusammensetzung aus einem reinen einfachen Epithelballen, der dem Bauchfell direct aufgepflanzt ist, genau den vorigen. Von einer centralen Verhornung ist noch nichts, höchstens die allererste Vorbereitung zu sehen. Es unterscheidet sich jedoch von den früheren dadurch, dass es nach der Bauchhöhle nicht frei liegt, sondern von einer dünnen Gewebsschicht überzogen ist. Dieselbe besteht aus Capillaren und Endothel. Am benachbarten Bauchfell sehen wir auch schon Unregelmässigkeiten der Endotheldecke und Lücken derselben, in welchen Capillaren frei liegen.

Da die Basis des Knötchens genau von der Oberfläche des Peritoneums gebildet wird, so haben wir keinen Grund, anzunehmen, dass das Knötchen nicht aufgepflanzt, sondern oberflächlich im Gewebe entstanden und alsdann durchgebrochen sei. Folglich muss die Capillar- und Endothelschicht, welche das Knötchen bedeckt und zusammen mit dem Bauchfellstroma gleichsam ein alveoläres Stroma darstellt, neugebildet sein. Sie ist nach der Bildung des Knötchens zu Stande gekommen und stellt die Fortbildung des neuen Gewebes dar, welches wir in den früheren Bildern als Wall um das Epithelherdchen kennen gelernt haben.

Der als Endothelschicht gedeutete Ueberzug des Knötchens ist deshalb von uns in diesem Sinne aufgefasst worden, weil der

Uebergang zu dem benachbarten deutlichen Endothel als ein continuirlicher erscheint und ebenso die Uebereinstimmung der platten Zellform deutlich ausgesprochen ist; des Ferneren weil sie durch eine helle schmale Linie deutlich vom Krebsknötchen abgegrenzt sind und sich auch in der Form von den Krebszellen unterscheiden, indem letztere grösser sind und einen viel breiteren Kern mit grossen dunkelgefärbten Kernkörperchen haben.

Mithin ist dieses monoalveoläre Knötchen von dem Lumen der Bauchhöhle abgeschieden und vollkommen von neugebildetem Gewebe des Bindegewebes, dem es aufgepflanzt ist, umgeben worden, es ist also in dieses neue Gewebe eingelagert.

Von den beiden andern Gruppen b (weiter gediehene Verhornung) und c (einfache Grössenzunahme) ist wohl die Wiedergabe und genauere Beschreibung nicht nöthig.

Kurz sei nur als Combination von a. und b angeführt ein Knötchen von von 0,08 Mm. Länge und 0,052 Mm. Dicke, das central eine Hornkugel von 0,032 Mm. Dicke zeigt, dem Peritoneum aufsitzt, aber, bis auf eine kleine Stelle von 0,002 Mm. Breite, von einem das Peritoneum daselbst überziehenden Gewebe eingeschlossen ist, das aus Capillaren und grösseren Bindegewebskernen besteht.

Als Beispiel der Gruppe d führen wir das grösste Durchschnittsbild eines Knötchens auf dem Peritoneum parietale an; sein grösster Längendurchmesser beträgt 0,152 Mm., die Dicke 0,044 Mm. etwas neben der Mitte; an dieser dicksten Stelle befindet sich central eine Gruppe von 4 Zellen mit blasseren Kernen und einer Andeutung von concentrischer Schichtung, zugleich bemerkt man härtere Kerncontouren (beginnende Verhornung); zu beiden Seiten dieser dickeren Stelle zeigt das Knötchen je einen leicht kolbigen Fortsatz von 0,028 Millimeter Dicke und 0,04 Mm. Länge aus gänzlich unverhornten Zellen, so dass eine Andeutung einer Theilung in 3 Krebskörper vorhanden ist; von Stroma oder bindegewebiger Umrahmung ist nichts wahrzunehmen.

Epikrise: Der central partiell verhornte kugelige Theil des Knötchens kann als ältester angesehen werden, die Randpartie, welche im Durchschnittsbild als zapfenartiger Fortsatz erscheint, als centrifugal angewachsener Theil.

Complicirtere Formen ohne Stroma waren nicht auffindbar; d. h. war ein Knötchen deutlich aus mehreren, wenn auch untereinander in Verbindung stehenden Krebskörpern zusammengesetzt, so war ein wenn auch sehr feines Stroma zwischen denselben zwar nicht an jeder Stelle und in jedem Schnitt erkennbar.

Beispiel: Ein Knötchen auf dem peritonealen Ueberzug des Pancreas von 0,44 Mm. Länge und einer grössten Dicke von 0,124 Mm. zeigt sich central verhornt, jedoch ist die Hornmasse nicht gleichmässig concentrisch geschichtet, sondern besteht aus nebeneinander in der Längsrichtung des Schnittes liegenden Schichtungskugeln, die von einer gemeinsamen Hornlage, brillenartig angeordnet, umfasst werden. Das Knötchen sitzt auf dem Peritoneum, das daselbst etwas reicher an Spindelzellen ist; an seinem einen Ende ist es umfasst von einer (oben mitgerechneten) Schicht capillar-gefässreichen Granulationsgewebes, von welcher aus ein dünner Ueberzug sich, allerdings nicht in allen Schnitten continuirlich, über das Knötchen hin erstreckt. An seinem andern Ende ist nicht in allen Schnitten das umfassende Granulationsgewebe vorhanden. Gegen das Peritoneum hin befinden sich drei Lagen kernhaltiger Epithelzellen, deren Kerne gegen das Horn hin allmälig schwinden unter Abblassen und Auftreten von keratohyalinen Körperchen; gegen die Bauchhöhle hin 1—2 Schichten kernhaltiger Zellen mit sehr blassen schmalen Kernen; nach den beiden Enden hin mehr, doch hier ist der Schnitt wohl mehr tangential getroffen.

In einem Schnitt dringt vom Peritoneum her ein schmaler Stromazug (Capillaren und ein paar Kerne) zwischen zwei Hornkugeln ein und gelangt, wie die Serie zeigt, bis zu dem mesoblastischen Ueberzug des Knötchens. Andere Schnitte aus der Serie zeigen noch einige Stromazüge mehr, z. Th. in Verbindung mit dickerem Ueberzug der freien Oberfläche. In dem letzteren können aber wieder deutlich knopfförmige epitheliale Massen auftreten, die durch eine Art Stiel mit der Hauptmasse des Epithels zusammenhängen und mit dem Körper des Knopfes die freie Bauchhöhle erreichen.

Epikrise: Die Entstehung des Knötchens ist so anzunehmen, dass seine Epithelmasse nach verschiedenen Seiten zapfenartig ausgewachsen ist oder, respective und sich zerlegt hat, wobei zugleich die Zwischenräume zwischen den neuen Epithelmassen durch einwucherndes Stroma sofort ausgefüllt worden sind.

An diese Form schliessen sich nun die Bilder von Knötchen an, welche zwar auch dem Peritoneum, auf dem Durchschnitt flach elliptisch ohne Betheiligung der Ränder, aufsitzen, doch schon ein feines aus Capillaren und wenig kernhaltigem zarten Gewebe bestehendes Stroma zeigen, das auch partiell meist in Form von Capillardurchschnitten auf der freien Oberfläche da erscheint, wo dieselbe zwischen einzelnen epithelialen Componenten des Knötchens Vertiefungen zeigt. Oder das Stroma bildet einen partiellen Ueberzug der freien Oberfläche besonders an den Rändern des Knötchens, wobei es sich deutlich in Verbindung zeigt mit einer Schicht neugebildeten, überwiegend capillären Gewebes, der das Knötchen umgebenden Oberfläche des Peritoneums. Es lassen sich alle Ueber-

gangsformen zwischen solchen Knötchen auffinden und complicirt gebauten typischen Krebsknötchen mit alveolär oder netzförmig angeordnetem Epithel mit centraler hochgradiger Verhornung, welche dem Bauchfell aufgepflanzt sind und deren Stroma von der Oberfläche desselben ausgeht. Dabei kann, wie wir sehen werden, jedoch die Oberfläche solcher Knoten in sehr grosser Ausdehnung wiederum ganz frei von Stroma sein.

An manchen Stellen, z. B. an einer Stelle des Peritoneum parietale, hat dieses neugebildete Bindegewebe eine erhebliche Mächtigkeit erreicht, während zugleich eine sehr üppige Entwicklung von Krebsherden auf der Bauchfelloberfläche vorliegt. Dies Verhalten ist durch Fig. 6 dargestellt. (Zeiss Obj. A, Ocul. 1.)

Diese Zeichnung stellt ein Uebersichtsbild, einen senkrechten Durchschnitt durch das Peritoneum parietale dar, auf welchem sich zahlreiche Krebsknötchen entwickelt haben, deren gegenseitige Beziehungen hier veranschaulicht werden sollen.

Der Reihe nach sehen wir

1) noch einen Rest der Bauchwandmusculatur: g

2) eine ziemlich dicke Schicht Fettgewebe: f, deren oberste dem Peritoneum zugekehrte Schicht kern- und gefässreicher erscheint,

3) das Peritoneum selbst: d, das nur unten im Bilde als ziemlich kernreiche Schicht deutlich ist und mit Endothel: b überzogen ist. Auf diesem peritonealen Gewebe lagert dann

4) ein an Capillaren: c und kleinen runden Kernen äusserst reiches Gewebe: n und darin eingelagert finden wir nun

5) eine ganze Reihe verschieden grosser Krebsknötchen.

Zum Theil liegen sie vollständig in diesem Gewebe drin, andere zeigen einen Theil ihrer Oberfläche unbedeckt von diesem ueugebildeten Gewebe, zum andern Theil haben sie sich, hauptsächlich die grösseren Knötchen, bis in das Fettgewebe hinein entwickelt.

Epikrise: Wir müssen uns dies Bild genetisch so erklären, dass der Entstehung der ersten Knötchen auf dem Bauchfell die Neubildung des mesoplastischen Gewebes folgte, dass letzteres dann die Krebsherdchen um- und überwucherte, dass successive neue Epithelkeime sich niederliessen, die auf die gleiche Weise durch die an Mächtigkeit zunehmende Bindewebeschicht eingehüllt wurden, und dass dieser Vorgang bis zum Tode des Thieres fortgedauert hat.

Haben wir bis jetzt eine Weiterentwicklung der primitiven aufgepflanzten Epithelkeime durch Grössenzunahme, durch Verhornung, durch bindegewebig-vasculäre Einbettung (äussere Stroma-

bildung), durch Auswachsen zu complicirteren polyalveolären oder netzförmigen stromaführenden classischen Krebsknötchen beschrieben, so stellt das Eindringen von Epithelsprossen in die Tiefe ein weiteres Stadium der Fortentwicklung dar. Man sieht alsdann anstatt, dass die Basis des Krebsknötchen einfach der Oberfläche des Bauchfells aufsitzt und deshalb gradlinig begrenzt ist, epitheliale Ausläufer von derselben aus in die Substanz des Bauchfells, selbst in vielen Fällen (z. B. am Peritoneum parietale) in das Fettgewebe hineindringen. Handelt es sich noch um ein relativ frühes Stadium, so sind die einzelnen Ausläufer gut von einander geschieden, sie gehen gern von einer kleineren Stelle des epiperitonealen Krebsherdchens aus und sind an ihrer Ursprungsstelle schmal und dicht bei einander gelegen. Nach der Tiefe zu werden sie breiter, kolbiger, zeigen Ausbuchtungen und breiten sich zugleich fächerförmig aus. Indess wechseln die Bilder. Bei anderen sind die unteren Enden der Ausläufer weit schmäler und liegen deutlich zwischen Fettzellen, die Stelle von Septen einnehmend, aber weit breiter natürlich als solche Scheidewände, ohne dass im benachbarten Gewebe eine Veränderung nachweisbar zu sein braucht. Ein wenig mehr central tritt jedoch schon ein besonderes Stromagewebe: rundkerniges oder langkerniges junges Bindegewebe mit mehr oder weniger Capillaren, neugebildet zwischen den Epithelsträngen zu Tage.

Weiter vorgeschrittene Stadien zeigen netzförmige Verbindung der dann oft varicösen Epithelsprossen, weitere seitliche Ausbreitung; schon frühzeitig kommt Verhornung in der Achse der Sprossen hinzu, die rasch an Mächtigkeit gewinnt. Der Schluss ist die Bildung eines in der Substanz des Bauchfells gelegenen Theils der Krebsknötchen, der zuerst kleiner, später sogar grösser sein kann als der epiperitoneale Antheil. Eine scharfe Grenze ist zuletzt nicht mehr vorhanden.

Indess kommen auch bei manchen Knötchen insofern abweichende Bilder vor, als um einen centralen und dann eine grössere einheitliche Hornmasse bildenden Theil des Knötchens wesentlich radiäre kolbige Epithelausläufer vorwiegend nach der freien Oberfläche hingehen, getrennt durch gefässhaltiges, locker gebautes Stroma, welches zwischen den einzelnen Ausläufern die freie Oberfläche bildet, während auch die epithelialen Sprossen dieselbe erreichen.

Weiterhin finden sich breitere Hornmassen in den oberflächlich gelegenen Epithelzapfen gewöhnlich dann auch schon etwas grösserer Knötchen vor; alsdann sind die betreffenden Zapfen auch stärker verbreitert und zwar verbreitern sie sich um so mehr, je näher sie der Oberfläche kommen. Das Knötchen hat dann, je mehr man sich von den tiefsten Theilen der Oberfläche nähert, eine um so grössere Massenentwicklung und Hornmetamorphose seines epithelialen Bestandtheils erfahren.

Durch alle möglichen Zwischenbilder, für welche sich Beispiele finden, gelangt man alsdann zu grösseren Knoten, die wie die vorigen flach pilzförmig sind, deren Oberfläche breitere flache Prominenzen zeigt, welche zu oberst von einer Schicht lebenden Epithels gebildet wird, auf welcher nach der Tiefe zu mit allmäligem Uebergang eine mehr oder weniger mächtige Hornmasse folgt, an welche sich wieder mit allmäligem Uebergang eine Schicht lebenden Epithels anschliesst. Die Dicke der lebenden Epithelschicht, namentlich der deckenden, wechselt sehr an den verschiedenen Stellen, unter Umständen kann sie streckenweise aus einer einfachen Lage Zellen bestehen, hie und da kann auch das Horn die Oberfläche erreichen.

B. Die in der Substanz des Peritoneums entstandenen Herdchen.

Das kleinste Knötchen dieser Gruppe wird wiedergegeben durch Fig. 7.

Diese Abbildung, die mit dem Abbe'schen Zeichnungsapparat und Objectiv: $^1/_{12}$ homogene Immersion Zeiss und Ocular 1 ausgeführt wurde, zeigt uns den senkrechten Durchschnitt durch den Rand des Netzes. Das letztere ist circa $^1/_2$ Mm. dick und besteht zum grössten Theil aus central gelegenem Fettgewebe mit Arterien, Venen und Capillaren. Diese Fettschicht ist ringsum eingefasst von einer dünnen Schicht Bindegewebe, das reich ist an Capillaren und ovalen und runden Kernen; auf dieser Schicht finden wir fast überall noch ziemlich gut erhaltenes Endothel. In der Zellschicht des Bindegewebes sieht man sehr zahlreiche Capillardurchschnitte z. Th. leer, z. Th. mit abgeblassten rothen Blutkörperchen angefüllt.

In diesem peripheren Zellgewebe finden sich zahlreiche verschieden stark verhornte Krebsknötchen, die meist frei, d. h. von Endothel unbedeckt in die Bauchhöhle hineinragen, z. Th. haben sie umgeschlagene Ränder.

An einer solchen peripheren Stelle finden wir direct unter einer einfachen Lage von flachen Zellen, die sich der Länge nach aneinander reihen und in Folge davon als Endothelbelag anzusehen sind, eine grosse Zelle a, die an

2 Seiten von je einer andern Zelle b, c umgeben ist. An dieses Conglomerat dieser 3 Zellen legt sich zellreiches Bindegewebe an, dessen zahlreiche Capillaren z. Th. bis hart an die eben genannten Zellen hinangehen. In nächster Nähe dieser Zellen nach der Mitte des Schnittes zu ist auch schon Fettgewebe sichtbar.

Was nun diese 3 Zellen anbelangt, so zeichnet sich besonders die mittlere annähernd runde Zelle a durch ihre Grösse aus, indem sie einen Durchmesser von 0,028 Mm. hat. Das Protoplasma ist gleichmässig feinkörnig und die Zelle zeigt einen feinen etwas glänzenden scharfen Contour. Der Kern hat einen rosettenförmigen Bau und besitzt ein grosses ovales dunkeltingirtes Kernkörperchen mit kleinen lichtbrechenden Körnchen. Neben dem Kernkörperchen finden sich im Kern besonders an der Peripherie desselben kleine, unregelmässige, dunkel gefärbte Körnchen; sonst ist derselbe farblos, aber stärker lichtbrechend (bläschenförmig).

Am unteren Rand (in der Abbildung) sieht man eine 2. Zelle b, die bei verschiedener Tubuseinstellung deutlich zum Vorschein kommt, und welche die erste Zelle halbmondförmig umschliesst. Der Kern derselben ist ebenfalls halbmondförmig, scharf, und dunkel contourirt, am einen Ende verdickt, und erscheint bei tiefer Tubuseinstellung aus 3 Theilen zu bestehen, bei höherer dagegen aus einem einzigen. Dieser Kern ist schwächer gefärbt, sonst zeigt er keine Abweichung von dem erst genannten, seine beiden Kernkörperchen sind ebenfalls schwächer tingirt.

Am oberen Ende befindet sich eine 3. Zelle c oval, sehr schwach tingirt mit ovalem Kern, der besonders bei tieferer Einstellung zum Vorschein kommt. Aus dieser Zellform und ebenso aus ihrer Lagerung zu einander geht hervor, dass diese Zellen als Epithelzellen aufzufassen sind.

Verfolgen wir diese Zellen in der Serie, so sehen wir sie noch im vorhergehenden und im nächstfolgenden Schnitt, darüber hinaus finden wir an der betreffenden Stelle keine Epithelzellen oder Reste davon mehr.

In dem auf den beschriebenen Schnitt folgenden sind 2 Zellen sichtbar, Zelle a′ und b′ und zwar ist die Zelle a oval geworden, ihr Kern kleiner, während der Kern der Zelle b in zwei Stücke getheilt erscheint und stärker gefärbt ist. Bei Tubuserhebung schiebt sich ihr Zellleib oben links als dünne Schicht halbmondförmig sich ausbreitend um die Zelle a.

Der vorhergehende Schnitt giebt ein weniger klares Bild; an einer Stelle der Zelle a findet sich eine äusserst dünne feinkörnige Protoplasmaschicht durchaus nicht scharf begrenzt und bei tiefer Tubuseinstellung kommen 2 durchsichtige Kerne mit schwächer gefärbten Kernkörperchen heraus, der eine mehr links gelegen, elliptisch, der andere rechts und buchtig, die sich an einer Stelle partiell decken. Diese Kerne sind etwa $^1/_4$ so gross wie der Kern der Zelle a in der Abbildung.

Nach rechts und oben grenzt sich der Leib dieser Protoplasmamasse etwas schärfer ab. Ueber das Verhalten dieser Zelle zur Zelle a kann nichts Bestimmtes ausgesagt werden, wahrscheinlich ist es eine ganz platte Zelle, die unter ihr liegt und entspricht daher wohl nur der Zelle c. Vielleicht ist der buchtige

Kern auch nur ein excentrischer Abschnitt des Kerns der Zelle a und der andere der Zelle b.

Mit grösserer Bestimmtheit lassen sich diese Verhältnisse nicht feststellen, da es sich um sehr dünne übereinanderliegende Gebilde handelt.

Epikrise: Folglich besteht dieses subendothelial gelegene Knötchen aus 3 deutlich nachzuweisenden Zellen, die nach Zell- und Kernform, Grösse und Kerngrösse, Structur und Tinctionsvermögen vollkommen den Charakter von Plattenepithelien haben, von welchen die eine central liegt, während die beiden andern sich schalenartig um sie herumlegen. Dass das Knötchen bereits gewachsen ist, zeigt die Vorwölbung der peritonealen Oberfläche über demselben. Die Chromatinarmuth der Kerne des Knötchens deutet bereits auf beginnende Verhornung, desgleichen das Aussehen der Zellen.

An dieses eben beschriebene Knötchen kann man anschliessen ein rundliches, scharf umschriebenes Epithelherdchen von 0,08 Mm., resp. 0,068 Mm. Durchmesser aus polygonalen Zellen, Typus Rete Malpighi, zusammengesetzt, zwei davon etwas heller, chromatinärmer, sind excentrisch gelegen. Es ist nur durch 4 Schnitte verfolgbar, von einer dünnen Schicht concentrisch faserigen Bindegewebes umschlossen und durch eine Schicht von der Dicke einer Endothelzelle vom Endothel getrennt.

Derartige Knötchen sind in diesem lockeren Gewebe des Netzes äusserste Seltenheiten, denn die meisten auch noch recht kleinen Knötchen zeigen complicirtere Formen, indem von einem centralen, rundlichen, häufig schon in der Mitte verhornten Theil seitlich Fortsätze abgehen, die, wenn klein und schmal, zwischen Fettzellen liegen, während sie, wenn sie grösser sind, das umgebende Gewebe direct ersetzen. Leichte Compressionsbilder von Fettzellen kommen vor, sind aber nicht häufig. Diese Ausläufer können einzeln sein, oder sie können das Knötchen radiär umgeben.

Ein solches Bild mit im Allgemeinen geringer Entwicklung solcher Ausläufer stellt Fig. 8 dar.

Vergrösserung $\frac{150}{1}$. Photographie.

Dieses Knötchen hat annähernd runde Gestalt und ist 0,345 Mm. dick und 0,414 Mm. lang. Wenn wir das Knötchen vom Centrum nach der Peripherie verfolgen, so fällt hier zuerst eine concentrisch angeordnete feinkörnige nur hellgelb gefärbte, glänzende, verhornte Epithelmasse auf, die den grössten Theil des Knötchens ausmacht. Weiter nach der Peripherie werden grössere

spindelförmig aneinander liegende Zellen bemerkbar, deren Protoplasma nur noch ganz schwach tingirt ist und bereits homogenes Aussehen hat, so dass sie also den Anfang der Verhornung darstellen. Die Kernmembran dieser Zellen ist deutlich sichtbar und ebenso das dunkelgefärbte Kernkörperchen, wogegen die Kernsubstanz ebenfalls nur schwach tingirt ist und homogenes Aussehen hat.

Verfolgen wir die Structur des Knötchens nun weiter gegen die Peripherie, so sehen wir, wie sich rings um das Knötchen dunkler gefärbte Zellen anreihen und an mehreren Stellen drusige Auswüchse des Knötchens darstellen, die in's benachbarte Gewebe des Netzes vorzudringen bestrebt sind. Diese Zellen gewinnen durch den Chromatinreichthum ihrer Kerne, ihre kleinere, mehr cubische Gestalt den Typus der unteren Zellen des Rete Malpighi.

An einigen dieser zelligen Auswüchse sind wiederum im Centrum einige Zellen zu sehen, die nur schwach tingirt sind und deren Zell- und Kernprotoplasma bereits wieder homogene Structur angenommen hat, also wieder die beginnende Verhornung darstellt.

Ueber den Fortsatz x siehe weiter unten.

In der Umgebung des Knötchens nach der Tiefe zu fehlt jede zellige Infiltration. Die zapfenartigen Epithelauswüchse liegen z. Th. direct Capillaren an, oder sie stossen an die Membranen etwas platt gedrückter Fettzellen, hie und da nur an einen etwas breiteren Streifen langkernigen Bindegewebes (von dem man nicht wissen kann, ob es vorher schon vorhanden war oder nicht). Manchmal schieben sie sich ein Stückchen in die Septa der Fettzellen hinein.

An dieses Bild lässt sich Fig. 9, Taf. II anschliessen. Zeiss Obj. C, Oc. 1, Umrisse mit Obj. A.

Das Knötchen a ist rings von einer ganz feinen Schicht peritonealen kernreichen Bindegewebes d umgeben, und besonders anschaulich zeigt sich hier eine Verbindung des peritonealen Stromas mit demjenigen des Knötchens, indem hier das klein- und rundzellige Bindegewebe der Unterlage mit dem Stroma im Innern des Krebsknötchens in unmittelbarem Zusammenhange steht: u.

Das Knötchen selbst hat annähernd runde Gestalt und einen Durchmesser von 0,483 Mm. Im Centrum sehen wir eine concentrisch angeordnete, total verhornte Zellmasse h, die fast jede Structur verloren hat und nur noch wenige schwach tingirte Kernreste aufweist.

An 2 Stellen um diese verhornte Krebsperle sehen wir je eine stark tingirte, halbmondförmig aneinander liegende Kernreihe r, die sich mit starker Vergrösserung als kugelsegmentförmige Riesenzellen erweisen, deren gewölbte Kernzone nach aussen liegt, während ihr schmaler kernloser Leib der Hornmasse zugekehrt ist.

Näheres über die Riesenzellen siehe weiter unten.

Die Hornkugel ist nach unten und rechts zu nicht mehr von einer Schicht lebenden Epithels umgeben; allerdings haben von den äussersten Lamellen einzelne noch einen schmalen Kern; nach links und zwischen den beiden Riesenzellen liegen ihr runde Kerne an ohne deutlich abgrenzbare Zellleiber

(in dickerer Schicht als die Riesenzellen), die noch als lebendes Epithel imponiren, ebenso die rechts oben.

Der Epithelcharakter lässt sich dadurch feststellen, dass beim Schrauben eine Verbindung mit benachbarten sichern Epithelsträngen zu Tage tritt.

Dieses centrale Knötchen ist umgeben von einer Anzahl rosettenförmig angeordneter Epithelmassen, die sich im Einzelnen der abgestumpften Keilform nähern mit der breiten Basis nach aussen. Dieselben stehen unter einander namentlich nach innen hin in netzförmiger Verbindung.

Vom centralen Knötchen sind in diesem Schnitt diese Massen durch eine kreisförmige Stromalage geschieden, nur an 2 Stellen e e lässt sich eine Verbindung durch schmale Epithelzüge nachweisen, während man an anderen Stellen schmalere Fortsätze der Epithelmassen nur eine Strecke weit centripetal verfolgen kann. Die rosettenförmig angeordneten Epithelmassen zeigen central vielfach ungleichmässig vorgeschrittene Verhornung, und zwar meist in ihren breiteren Theilen.

Die Zwischenräume zwischen den Epithelmassen des ganzen Knötchens sind mit bindegewebigem Stroma ausgefüllt und mit Capillaren c. Dasselbe nimmt nach dem Centrum an Ausdehnung zu, aber an Kernen ab.

Diese Bilder kehren sehr oft in verschiedener Modification wieder. Bisweilen wölbt sich auch ein Knötchen, dessen Centrum in der Mitte des Netzquerschnittes liegt, gleichmässig nach beiden Seiten vor. Durch ganz allmälige Uebergangsbilder führen diese Knötchen zu typischen complicirt gebauten Hornkrebsknötchen aus sich durchflechtenden varicösen Epithelmassen und Stroma zusammengesetzt, mit den bekannten alveolären Durchschnittsbildern. Doch bleibt noch sehr lange der radiäre Bau kenntlich und ebenso der älteste centrale Theil durch seine Form und seine stärkere Verhornung. Eine besondere Entwicklung zeigen oft, jedoch durchaus nicht immer, und zwar schon recht frühzeitig, d. h. an noch sehr kleinen Knötchen solche Theile, welche der freien Oberfläche näher kommen: ein stärkeres Wachsthum namentlich in die Fläche und eine ausgedehntere Verhornung besonders nach der freien Oberfläche hin.

Die mit x bezeichnete Stelle der Figur 8 veranschaulicht dies Verhalten:

An dieser Stelle x sehen wir einen grösseren Fortsatz, den das Knötchen nach der freien Oberfläche schickt, welche dadurch leicht vorgebuchtet wird. Derselbe hat eine stumpf-dreieckige Gestalt von geringer Höhe und breiter Basis, letztere gegen die Oberfläche gekehrt; seine Zellen sind zum grossen Theil verhornt; speciell gegen die Netzoberfläche hin ist nur noch nach oben hin eine einfache Lage nicht verhornter Zellen vorhanden; in der Mitte dagegen

kommen schon partiell verhornte Zellen an die Oberfläche des Knötchens, die da selbst frei liegt. Soweit die dünne lebende Zelllage vorhanden ist, ist das Knötchen von einer minimalen Schicht peritonealen Gewebes bedeckt,

Man sieht hieraus, dass auch bei diesen ursprünglich in der Substanz des Bauchfells selbst entstandenen Krebsknötchen das Epithel bis an die freie Oberfläche gelangen kann. Es findet somit ein Durchbruch des Krebsknötchens in das Cavum peritonei statt. Durch weitere flächenhafte Ausbreitung der oberflächlich gelegenen epithelialen Theile kann alsdann ein verhältnissmässig oder auch absolut grosser Theil der freien Oberfläche des Knötchens von Epithel bedeckt sein, z. Th. sogar von unvollkommen verhornten, wenn die Verhornung dieser oberflächlichen Lagen mehr nach dem Cavum peritonei zu vorschreitet, als nach der Tiefe. An manchen durchaus nicht seltenen Stellen kommt dadurch das Bild eines mehrschichtigen Plattenepithelüberzuges zu Stande, welcher auf einem welligen, an einen Papillarkörper erinnernden Stroma aufsitzt, nur dass dieser Ueberzug nicht immer das jüngste Epithel auf dem Stroma und das älteste verhornte auf der freien Oberfläche zeigt, sondern oft auch, wie oben bemerkt, das Horn in der Mittelschicht.

Eine weitere Serie von Uebergangsbildern führt zu Knötchen, bei welchen nicht bloss eine einzelne kleine Stelle, sondern ein erheblicher Theil durchgebrochen ist und in das Cavum peritonei hineinragt.

C. Die Structur der grösseren Knoten.

An den grösseren Knoten lässt sich nicht immer leicht mehr feststellen, ob sie auf der Oberfläche des Peritoneums oder in der Substanz derselben entstanden und dann nach der Bauchhöhle durchgebrochen sind.

Wie ohne Weiteres aus den Schlusssätzen der beiden vorigen Kapitel hervorgegangen ist, nähern sich jene beiden ursprünglich verschieden localisirten Knötchenformen bei ihrer Weiterentwicklung, besonders sobald sie stärker nach der freien Oberfläche zu gediehen sind, so, dass sich die ursprünglichen Unterschiede immer mehr verwischen: sie streben einer gemeinsamen Form zu.

Beide sind typisch gebaute, in ihren centralen Theilen gewöhnlich hochgradig verhornte Carcinomknoten mit breiten epithelialen

anastomosirenden Strängen und sehr schmalem bindegewebig-vasculärem Stroma. Die Breite der Hornzellenmassen, die die lebende Epithelschicht am Rande der Krebszüge bedeutend überwiegt, kann so bedeutend werden, dass das Stroma nicht mehr als Netzwerk hervortritt, sondern nur bruchstückweise in Durchschnittsbildern kleiner Septen erscheint. Im Centrum sehr grosser Knoten kann das Stroma in grösseren Flecken ganz fehlen und das Gewebe wird nur von einer Masse verhornten Epithels gebildet, welche aus concentrisch geschichteten Hornkugeln zusammengesetzt ist.[1])

In der Peripherie der Knoten werden die Epithelzüge schmäler, das Horn tritt gegenüber dem lebenden Epithel und dem Stroma an Masse zurück.

Als besonders auffallend seien jedoch hervorgehoben grosse entweder einfach geschichtete oder aus multiplen Schichtungskugeln zusammengesetzte Hornmassen, welche auf dem Durchschnitt abgerundet halbmondförmig in den oberen Theilen der Tumoren sehr oft, ja fast regelmässig vorkommen. Sie bilden alsdann die centrale und an Mächtigkeit überwiegende Masse, aus welcher flach gewölbte oder buckelförmige oder sogar an den Rändern überhängende Vorsprünge bestehen, welche die Kuppe darstellen, mit welcher die Knoten frei in die Bauchhöhle hineinragen. Der einzelne Knoten kann eine oder auch mehrere derartige Kuppen besitzen. Dieselben sind bei der makroskopischen Beschreibung bereits als weisslich hervorgehoben und als scharf abgesetzt von dem bis zu ihnen reichenden sie umrahmenden vascularisirten und injicirten Gewebe. Auch in der Abbildung (vergl. Langenbeck's Archiv Bd. 1889) sind dieselben an den Zwerchfellknoten zu erkennen.

Besteht die Hauptmasse dieser Bildungen aus Hornepithel, in welchem auch runde Erweichungshöhlen, gefüllt mit fein granulirtem Material, vorkommen, so wird die Peripherie derselben, und zwar nach allen Richtungen von lebendem Epithel gebildet, welches durch die bekannten Uebergangsschichten in die verhornte übergeht. Natürlich sitzt das die freie Oberfläche deckende lebende

---

[1]) In den von uns angefertigten Präparaten des Impfthieres III sind solche Stellen nur von geringer Ausdehnung vorhanden. Viel grösser sind sie in den krebsigen Drüsen des Thieres 0 und in grossen Bauchfellknoten des Thieres I. Daselbst ist auch oft totale Verhornung nur mit einem dünnen lebenden Epithelmantel als Scheide um Durchschnitte von Stroma zu sehen.

Epithel „umgekehrt“ auf dem Horn im Vergleich zum normalen. An manchen Stellen kann die äussere lebende Schicht so dünn werden, dass das Horn selbst die Bauchhöhle erreicht. Diese Buckel stellen speciell die Stellen dar, an welchen das Krebsepithel bis zum Cavum peritonei gelangt, dazwischen und peripher ist (vergl. oben die makroskopische Beschreibung) bindegewebiger, eventuell sogar noch endothelbedeckter Ueberzug nachweisbar. Die Dicke der Buckel und die Dicke ihrer Hornmasse wechselt innerhalb sehr weiter Grenzen.

Die Entscheidung, ob einer dieser grösseren Knoten ursprünglich auf dem Peritoneum oder in dessen Substanz entstanden ist, lässt sich eventuell dann treffen, wenn ein besonderes Centrum in ihm als rundliche Hornmasse nachweisbar erscheint, um welche sich die übrige Tumorsubstanz dann einigermassen radiär gruppirt. Auf diese Weise lässt sich einer der Zwerchfellsknoten, den wir mikrotomirt haben, als aufgepflanzt ansprechen, obschon die epitheliale Infiltration bis zur Pleura geht.

Die beiden Krebsknötchen auf der Epididymis und dem Gubernaculum des Thieres II., welche bereits von Hanau (siehe Fortschritte der Medicin l. c.) genauer beschrieben worden sind, bieten einige Besonderheiten. Wir haben deshalb den kleineren in Fig. 10 wiedergegeben.

Die Umrisse dieser Zeichnung sind mit dem Abbe'schen Zeichenapparat aufgenommen und zwar mit Zeiss Obj. AA und Oc. 1, während die Details mit Obj. C und E und Oc. 1 ausgezeichnet sind.

Diese Abbildung zeigt uns den verticalen Durchschnitt des auf dem Gubernaculum testis entwickelten Knötchens. Vom Gewebe des Gubernaculum sieht man nur noch schmale quergestreifte Muskelbündel g; die Muskelkerne sind gegen die Peripherie des Knötchens hin zahlreicher als weiter von ihm weg. Auch sieht man zwischen den Muskelbündeln zahlreiche körnige und dunkel tingirte Rundzellenkerne, die schliesslich an der Grenze des Knötchens einen dichten Wall r bilden und z. Th. in das Knötchen selbst übergehen. Daselbst sehen wir zahlreiche, mit Blutkörperchen strotzend gefüllte kleinere Venen v und weite Capillarlumina, die z. Th. in's Knötchen selbst hineinragen. (Härtung des Knötchens mit Chromessigsäure.)

Das Knötchen hat annähernd runde Gestalt und sieht mit seiner freien Seite in die Scrotalhöhle, mit der andern ist es in das Gewebe des Gubernaculum testis mit convexer Form eingelagert.

Die Grösse des Knötchens beträgt im horizontalen Querdurchmesser 1,9 Millimeter, im verticalen 2,2 Mm.

Schon bei schwacher Vergrösserung bemerkt man, dass das Knötchen

aus 2 Theilen zusammengesetzt ist und zwar aus einem runden knolligen Theil, der in dem Gubernaculum steckt, und einem pilzförmig denselben überdachenden Theil, welcher in die Scrotalhöhle hineinragt.

Dieser runde Theil zeigt deutlich den Bau eines Hornkrebses mit zahlreichen verschieden grossen Krebsperlen, die von lebenden Epithelzellen und ganz geringem, oft sogar nicht sicher nachweisbarem Stroma umgeben sind. Die verhornten Stellen zeigen theils runde, theils unregelmässige Form und Begrenzung.

Die Grenze zwischen diesem und dem pilzförmigen oberen Theil wird dargestellt durch eine Reihe von verschieden grossen papillenartigen Erhebungen aus dem centralen runden Theil gegen den peripheren hin. Mit stärkerer Vergrösserung und durch Heben und Senken des Tubus sehen wir nun, dass die eben genannten Erhebungen wirklich den Bau von Papillen p haben, indem sie aus einem Gerüst von Bindegewebsfasern bestehen, zwischen denen kleine runde Kerne liegen; an der Oberfläche des bindegewebigen Gerüstes befinden sich mehrere Reihen von pallisadenförmig angeordneten Zellen. Diese Zellen sind in den tiefsten Reihen stark tingirt, nach oben zunehmend schwächer. Der Protoplasmaleib ist etwas schwächer gefärbt als der Kern und lässt sich nicht genau abgrenzen. Die Kerne dagegen sind sehr deutlich sichtbar, haben unregelmässige meist ovale oder eckige Gestalt und haben einen Querdurchmesser von 8—10 μ. Die Kernmembran ist sehr deutlich ausgebildet, im Kern befinden sich 1—2—3 und mehr dunkelgefärbte Kernkörperchen.

Nicht in allen allerdings nicht zur Serie geordneten Schnitten sind diese Papillen vorhanden, wohl aber in den durch die Mitte des Knötchens gelegten. In den seitlichen wird die betreffende Grenzlinie ganz unregelmässig.

Ferner wird der Beweis, dass es sich um Papillen handelt, dadurch geliefert, dass in manchen Bildern Schiefschnitte durch dieselben zu sehen sind, welche ellipsoid resp. oval erscheinen und allseitig von Epithel umgeben. Dasselbe gilt von optischen Durchschnitten. Eine Verwechslung mit Leisten ist somit ausgeschlossen.

Diese Papillen gehen nach unten z. Th. ohne scharfe Grenze in den knolligen Theil über und die Epithelzellen der Interpapillarspalten betheiligen sich hier direct am Aufbau des Hornkrebses, indem sie, wie man an manchen Stellen, z. B. bei t, erkennen kann, in die Tiefe dringen und sich in Zügen verzweigend in die Krebsstränge übergehen. In den Papillaren befinden sich da und dort ziemlich weite, mit Blutschatten gefüllte Capillaren c, die von spindelförmigen Zellen eingefasst sind.

Auf dem bisher beschriebenen Theil sitzt nun der obere pilzförmige Theil auf und überragt das Knötchen im Schnitt zu beiden Seiten, auf der einen Seite und noch an einer andern kleinen Stelle zeigt er zwar einen kleinen artificiellen Defect (s. darüber weiter unten).

Dieser obere Theil des Knötchens ist rein aus Epithel zusammengesetzt und bildet folgende Schichten:

Anschliessend an die Epithelzellen der Papillen folgt eine Schicht von

grösseren Zellen k h. Im Protoplasmaleib lagern sich an der Peripherie meist concentrisch zum Kern kleine, aber an Grösse verschiedene, in Carmin dunkelgefärbte Körnchen ab.[1])

Die Zellgrenze ist vielfach deutlich geworden und stellt eine oft doppelt contourirte Membran dar. Die Form ist durch gegenseitige Compression meist spindelförmig geworden, doch finden sich auch noch viele fast kreisrunde Zellen vor.

Nach aussen von dieser Schicht keratohyalinhaltiger Zellen, d. h. peripherwärts folgt eine Lage von grossen hellen Zellen h z, die ein homogenes Aussehen haben und einen scharfen Contour besitzen; an der Peripherie der Zellen zeigt sich eine z. Th. leicht körnige Beschaffenheit, so dass sie als verhornte Zellen zu deuten sind. Auch zwischen die Papillen senken sich die verhornten Zellen hinab. Hierbei finden sich an verschiedenen Stellen in diesen Einsenkungen, zwischen den Zellen eingelagert, dunkelgefärbte, unregelmässige, verschieden grosse Partikelchen k d, die als Kerndetritus zu deuten sind. Die untern Schichten dieser verhornten Zellen sind noch kernhaltig, die Kerne werden aber nach oben zu theils immer schmäler, theils immer blasser, bis sie allmälig in den obersten Schichten dieser verhornten Zellen verschwinden. Weiter peripherwärts reiht sich eine weitere Lage an, welche wie von feinen horizontalen Fasern h f gebildet wird, die von der Kante gesehene Hornschuppen darstellen; zwischen diesen sind zahlreiche dunkelgefärbte Kerne und z. Th. auch nur Kerndetritus eingestreut. An manchen Stellen sind diese Hornmassen aufgelockert und aufgefasert, so dass grosse und kleine Lücken in ihnen entstehen. An andern Stellen finden sich in ihnen locale concentrische Schichtungen und an einer Stelle umschlingt eine solche eine kugelige in Carmin leicht homogen gefärbte Masse h.

Den Abschluss, d. h. den freien Rand des Knötchens bildet ein aus 3 bis 4 Zellen breiter Saum e, der sich in der Mitte und am einen Ende zapfenförmig verdickt und hier 10—14 Zellen breit ist. Diese Zellen sind stark gefärbt, haben wenig Zellprotoplasma, z. Th. ohne deutliche Grenze, die Kerne sind sehr stark gefärbt, länglich oval, mit 1 oder mehreren grösseren Kernkörperchen. An der mit u-v bezeichneten Stelle ist diese oberste Zellschicht artificiell verloren gegangen, und es liegt hier „faserige“, d. h. lamelläre verhornte blasse Zellmasse frei vor.

Auch bei x-y ist ein artificieller Defect der epithelialen Deckmasse vorhanden, weil das Präparat s. Z. ohne Einbettung geschnitten wurde. Andere Schnitte zeigen diese verloren gegangenen Theile nicht anders zusammengesetzt,

---

[1]) Es sei hier ausdrücklich bemerkt, dass die Kerne derjenigen Zellschicht, welche zwischen den tiefsten Lagen dieses geschichteten Plattenepithels und der Keratohyalin führenden Schicht liegen, ebensowohl farblos hell sind und 1—2 dunkelgefärbte Kernkörperchen führen, wie die der keratohyalinhaltigen Zellen. Es folgt hieraus, dass diese Thatsache mit der von Ernst als möglich angeführten Ansicht (Virchow's Archiv, Band 130 pag. 2/9 ff.) in Widerspruch steht, nach welcher das Keratohyalin aus dem Kern ins Protoplasma ausgetretenes Chromatin sein soll.

wie die entsprechenden wohlerhaltenen. Uebrigens kommen in andern Schnitten auch Stellen vor, an welchen die oberflächliche lebende Epithelschicht ohne künstlichen Defect auf Null reducirt wird und Hornepithel frei in die seröse Höhle ragt.

Anschliessend an den Defect u-v wird die Zellschicht wieder breiter und ist hier am stärksten tingirt, am Rande m biegt sie um und gelangt an die Papillenschicht. In dieser Bucht schliesst sie grosse rundliche, unvollkommen verhornte Zellen mit grossem deutlichen Zellleib ein. Derselbe zeigt meist am Rande dunkle Körner concentrisch angeordnet. Der Kern ist gross, oval, enthält Kernkörperchen und ist ziemlich stark chromatinhaltig.

Die Beschreibung dieses Knötchens deckt sich im Wesentlichen mit der s. Z. von Hanau gegebenen mit dem einen Unterschiede, dass in jener Schilderung die Schicht lebenden Epithels auf der Hornkappe nicht erwähnt wird, obschon sie dem Autor aufgefallen war (mündliche Mittheilung). Sie wurde in der damaligen kurzen Mittheilung nicht erwähnt, weil sie ein so ungewöhnliches Bild darstellte, dass erst weitere Untersuchungen zu ihrer Beschreibung nöthig erschienen.

In Bezug auf das zweite grössere Knötchen (auf der Epididymis), das principiell die gleiche Structur hat, wie das eben beschriebene, verweisen wir auf jene frühere Publication (Fortschritte l. c.). Es sei nur kurz betont, dass bei demselben die Hauptmasse eingesenkt ist und nur eine kleine flache Partie frei an der Oberfläche hervorragt, die denselben Bau zeigt, wie die pilzförmige Kappe des vorher beschriebenen Knötchens, allerdings mit einigen Abweichungen:

1. ist sie weit breiter und flacher und hängt an dem Rande nur schwach über;
2. sind in ihr die Papillen viel deutlicher,

wenn auch nicht in allen Schnitten ausgeprägt, und zwar sind sie in einigen Schnitten in so regelmässigen Abständen und in annähernd gleicher Länge vorhanden, dass der Bau der „Kappe“ in diesen Schnitten genau an den normalen Papillarkörper der äussern Haut erinnert, besonders an der einen Randpartie, an welcher die Grenze zwischen Bindegewebe und Epithel zwischen den Papillen ganz geradlinig verläuft. Allerdings zeigt die Schicht lebenden Epithels auf der Hornmasse sofort, dass etwas Abnormes vorliegt, und der Zusammenhang einzelner Interpapillarspalten mit den Krebssträngen die enge Beziehung dieses Ueberzuges zum Carcinom selbst.

Epikrise: Hanau bemerkt über die Genese dieser beiden Knötchen Folgendes (Fortschritte l. c.):

„Fassen wir kurz das Ergebniss der histologischen Untersuchung zusammen, so müssen wir sagen, dass der kleine Tumor das bekannte Bild der carcinomatös werdenden Warze darbot, wie sie z. B. an der Lippe häufig vorkommt, während der grössere Tumor einen in einem fremden Gewebe sitzenden Krebsknoten darstellt, welcher auch an einem beschränkten Theil seiner Oberfläche in die Structur eines von verhornter Epithelschicht bedeckten Papilloms übergeht. Wäre der letztere allein vorhanden, so könnte man im Zweifel sein, wie der Befund in Bezug auf die Entwicklung des Knotens zu deuten wäre: ob es sich um eine ursprünglich oberflächliche Epitheliombildung handele, welche erst nachher in die Tiefe gewuchert sei, oder um einen im Gewebe entstandenen Knoten, welcher nach seinem Durchbruch an der freien Fläche erst papillomatös geworden. Die gewöhnliche Erfahrung, welche natürlich zu Gunsten der ersten Annahme spräche, wäre unter den ungewöhnlichen hier obwaltenden Entstehungsursachen nicht zu verwerthen. Mit Rücksicht jedoch auf die im Princip gleichartige topographische Structur beider Geschwülste, von welchen die kleinere offenbar das frühere, die grössere das spätere Stadium darstellt, ferner weil die kleinere den papillomatösen Charakter noch ebenso stark in sich vertreten zeigt, wie den carcinomatösen, entscheide ich mich bestimmt für die erste der beiden Deutungen, und finde, dass dieselbe auch am besten mit der Thatsache der Implantation der Aftermasse in den Peritonealsack im Einklang steht."

Als Hanau dies schrieb, standen ihm die Resultate der histologischen Untersuchung der übrigen Knoten nicht in dem Maasse zur Verfügung, wie uns heute. Aus diesen haben wir allerdings erfahren (s. o.), dass sowohl die durch Implantation auf die Serosa entstandenen Knötchen wie die in der Substanz des Bauchfells gebildeten und nachher erst durchgebrochenen jene eigenthümlichen Epithelbuckel oder Kappen auf ihrer freien Oberfläche zu bilden vermögen. Jedoch hat sich zugleich auch ergeben, dass die Buckel in beiden Fällen stets secundäre Bildungen waren aus Ausläufern des ältesten später centralen Theils des Knotens hervorgegangen. Trotz absichtlichen längeren Suchens gelang es uns nicht, ein ein-

faches epitheliales oberflächlich implantirtes Knötchen, etwa wie Fig. 4, zu finden, an welches sich reichliche epitheliale Ausläufer, die tief in die Substanz des Bauchfells gereicht hätten, angeschlossen hätten. Nur einmal fand sich ein solches mit zweifellosen aber erst oberflächlichen, in dem Bauchfell gelegenen und wenig differenzirten Fortsätzen. Waren sonst Ausläufer in die Tiefe vorhanden, so fehlten auch solche nach den anderen Richtungen nicht.

Die Vergleichung dieser Erfahrung mit der Structur der beiden Knötchen vom Versuchsthier II stimmt allerdings nicht mit der s. Z. von Hanau geäusserten Deutung, dass die „Kappe“ dieser beiden Knötchen das erste Resultat der epithelialen Implantation darstelle, von welcher aus alsdann die epitheliale Sprossenbildung in die Tiefe ausgegangen wäre. Ferner ergab auch die nochmalige Revision der Präparate des grösseren Knötchens von Thier II deutlich einen Bezirk stärkerer Verhornung im Centrum der dasselbe zusammensetzenden Einzelknoten, nicht jedoch am kleineren. Das Facit ist, dass wir die Frage, ob die beiden Knötchen implantirte sind, deren ältester Theil alsdann von der Kappe dargestellt wird, oder ob sie in der Tiefe entstanden und später durchgebrochen sind, heute offen lassen müssen.

III. Schlussbetrachtungen.

Im Anfang unserer Abhandlung (S. 9) haben wir 5 Fragen aufgestellt, welche wir durch unsere Arbeit zu beantworten wünschten. Von diesen sind die 3 ersten, welche sich auf den objectiv anatomischen Befund bezogen, welcher sich an den Krebsknötchen erheben liess, durch die mikroskopische Beschreibung objectiv beantwortet.

Die 4. Frage war, wie sich aus diesem Befunde die Entstehung und die weitere Entwickelung der Krebsknötchen erschliessen liesse.

Die Antwort geben wir, indem wir die successiv beschriebenen Bilder, so wie wir sie von den kleinsten und einfachsten zu den complicirtesten und grössten aufsteigend beschrieben haben, als Entwickelungsstadien betrachten. Da die directe Beobachtung der Entwickelung in diesem Falle nicht möglich ist, so können wir

die Entwickelung oder richtiger unsere Ansicht über dieselbe nur aus jenen Bildern construiren.

Danach würde sich die Entwickelungsgeschichte der Krebsknötchen folgendermaassen gestalten, indem wir das oben zu jedem einzelnen Bild epicritisch Bemerkte übersichtlich nochmals zusammenfassen.

I.	II.
Epiperitoneale Krebsbildung,	Krebsbildung *in der Substanz* des Peritoneum,
entstanden durch Aufpflanzung einer entwickelungsfähigen Krebsepithelzelle auf die freie Oberfläche des Bauchfells,	*entstanden* durch Ablagerung einer entwickelungsfähigen Krebsepithelzelle an einem Punkt in der Substanz des Bauchfellstromas,
in Folge Hineingerathens derartiger Zellen in den Bauchfellsack,	*in Folge* Verlagerung derartiger Zellen, wohl in Lymphbahnen in der Substanz des Bauchfellstromas selbst,
durch künstliche Einbringung von Krebsepithel in den Bauchfellsack oder durch Ablösung lebensfähigen Krebsepithels von der Oberfläche bis in die Bauchhöhle frei hineinreichender Krebsknoten.	*durch* Ablösung solcher Elemente von Krebsknoten, welche in die Substanz des Bauchfellstromas selbst eingewachsen sind.
Aus den ersten abgelagerten Zellen (*die wir nicht gesehen*) entwickeln sich auf der Oberfläche des Peritoneum durch Kerntheilung grössere runde mehrkernige Epithelzellen, dann mehrere Zellen, welche, indem die Wucherung nach allen Richtungen, etwas stärker jedoch in der Richtung der Bauchfelloberfläche statt hat, sehr bald rundliche oder noch öfters abgeplattete aus einem einfachen epithelialen Haufen bestehende Knötchen bilden. Diese Knötchenform ist schon bei erst zweizelligen Herdchen ausgesprochen. Wie das Endothel verschwunden ist, wissen wir nicht. Es fehlt unter den Knötchen. Schon sehr früh bildet sich in manchen Knötchen eine, die älteste, besonders grosse, runde und mehrkernige Zelle aus, um welche sich die	Analoge in der Substanz des Bauchfells gelegene Herdchen, die, wenn nahe der Oberfläche, diese vordrängen.

andern schon, wenn erst wenige vorhanden sind, concentrisch ordnen.

Schon sehr früh (d. h. in sehr kleinen Knötchen) kommt es zur centralen Perlkugelbildung und Verhornung in ihren ersten Anfängen, die dann fortschreitet.

Auf diese Weise entstehen rein epitheliale Krebsherdchen noch ohne Stroma.

Die erste Stromabildung kommt durch eine Neubildung von Bindegewebe zu Stande, welches sich am Rande des Knötchens bildet, indem zugleich zellige Infiltration des Peritoneums unter dem Epithelherdchen auftritt.

Die Knötchen entwickeln sich nun nach 4 Richtungen weiter;

a) durch einfache Grössenzunahme,
b) durch Zunahme der Verhornung bis zur Oberfläche,
c) durch Auswachsen des Knötchens in Form zapfenartiger Ausläufer,
d) durch Stromabildung, indem das neugebildete Bindegewebe das ganze Knötchen umwuchert, wobei neues Endothel auf der Oberfläche auftreten kann.

Diese Entwickelungsformen können sich in verschiedener Weise combiniren.

Des weiteren kommt durch successives Zapfentreiben des Epithels und Spaltenbildung in demselben nach verschiedenen Richtungen, durch partielle Verdickung dieser Zapfen unter gleichzeitiger Stromabildung das Bild eines richtigen Carcinomknötchens zu Stande. Dasselbe wächst jetzt in der gleichen Weise nach allen Richtungen und treibt auf diese Art auch epitheliale Ausläufer nach der Tiefe ins Bauchfell. Auf diese Weise kann ein Knoten entstehen, der z. Th. ins Bauchfell eingebettet ist und zum andern Theil aus demselben hervorragt. Die Hornmasse wird am mächtigsten im ältesten centralen Theil, aber auch in oberflächlich gelegenen

Bildung nach allen Richtungen, zuerst gleichmässig anwachsender, in das Bindegewebe eindringender Epithelzapfen.

Kolbige Verdickung von deren Enden und Bildung eines typischen Krebsknötchens durch complicirtere Sprossenbildung u. Entstehen von Stroma durch bindegewebige Neubildung.

Diejenigen dieser epithelialen Ausläufer, welche an die freie Oberfläche gelangen, entwickeln sich am stärksten durch Massenzunahme, besonders in die Fläche

üppiger gediehenen Abschnitten. Hierdurch können besonders prominente Vorsprünge entstehen, die das umgebende Stroma durchbrochen haben, oder auch nie von ihm bedeckt waren, welche von einer mächtigen Hornmasse mit allseitiger Umhüllung durch lebendes Epithel gebildet in die Bauchhöhle hineinragen.

und raschere Verhornung. Dadurch kommen die gleichen Formen der Vorsprünge zu Stande, wie sie das aufgepflanzte Knötchen erzeugen kann, besonders, wenn das ursprünglich in der Substanz des Bauchfells entstandene nach der Bauchhöhle durchbricht.

Beide genetisch verschiedene Arten von Knoten streben also derselben Form zu.

Besondere Formen stellen durch Confluenz entstandene Zwillingsknötchen dar und die beiden z. Th. papillären Knötchen des Versuchsthieres II. Ueber dieselben ist bereits oben das Nöthige in genetischer Hinsicht gesagt worden.

Aus diesen Thatsachen und den Deutungen derselben ziehen wir folgende Schlüsse als Antwort auf die 5. Frage:

1) Aus der Thatsache, dass ein grosser Theil der Krebsknötchen auf der der Bauchhöhle zugekehrten Seite mit lebendem Epithel überzogen ist, erklärt sich leicht die fortgesetzte Dissemination der Krebszellen in das Carvum peritonei und die andauernde Metastasenbildung auf diesem Wege. Dass eine solche stattgefunden hat, geht klar aus dem allgemeinen anatomischen Bild hervor, wie auch aus dem Vorhandensein von mehreren Lagen Krebsherdchen übereinander in dem auf dem Bauchfell neugebildeten Bindegewebe, wie wir sie an einer Stelle beschrieben haben.

2) In Bezug auf die früher von Klebs und dann von E. Kaufmann aufgeworfene Alternative, ob die metastatische Krebsbildung durch Verschleppung eines epithelialen Keims allein genügend erklärt werde, der aber dann formativ auf das Bindegewebe wirke (Klebs), oder ob auch ein desmoider mit eingewanderter Keim anzunehmen sei, liefert unsere Untersuchung eine weitere wichtige Stütze für die erste der beiden Annahmen. Hanau ist s. Z. schon mit vielen Gründen entschieden für

dieselbe eingetreten, und wir können im wesentlichen hierzu auf seine Angaben (Fortschr. d. Medic. l. c.) verweisen.

Unsere Untersuchung hat auch für unseren Specialfall noch detaillirter klargestellt, dass das Epithel zuerst da ist, und dass es einen Theil der Weiterentwicklung allein durchmacht, ehe das bindegewebige Stroma dazukommt.

3) Fast seitdem die epitheliale Krebsgenese wieder anerkannt worden ist, hat die Controverse bestanden, ob die Krebsbildung durch eine Modification der cellulären Eigenschaften und besonders eine Zunahme der Proliferationsfähigkeit der Epithelien zu Stande komme, oder nur durch ein relatives Uebergewicht derselben über das geschwächte (Thiersch) oder, dem in Folge bindegewebiger Wucherung passiv isolirten Epithel gegenüber, räumlich ungünstig situirte Bindegewebe (Ribbert).

Hanau (Fortschr. d. Medic. l. c.) hat sich s. Z. unter ausführlicher Begründung für die erste Ansicht entschieden und hält auch heute noch völlig an derselben fest. Unsere Untersuchung ergiebt weitere Stützen für dieselbe. Nämlich:

a) Das Krebsepithel bildet sofort bei seiner Proliferation auf dem Bauchfell statt pallisadenartig oder Wall ähnlich aufsitzenden Zellformen, die einen Ueberzug bilden, schon von Anfang an rundliche Knötchen mit Centren, die gern um rundliche Zellen mit mehreren Kernen sich gruppiren. Schon an den kleinsten Herdchen ist dieser Typus erkennbar.

b) anstatt dass sich regulär die verschiedenen Schichten des Rete Malpighi bis zum Stratum corneum als Ueberzug ausbilden, formirt das Knötchen sein Stratum corneum als Schichtungskugel in der Mitte, obschon kein mechanisches Moment es hierzu auf der freien Bauchfelloberfläche veranlasst.

c) In der ersten Generation des Impfcarcinoms (Versuchs-

thier II.) wurde das Stroma durch das Epithel noch zur Papillarbildung veranlasst, in der 2. scheint die Eigenschaft des Epithels schon verloren und das Stroma ist einfach das wabenartige des Carcinoms.

d) Die Verhornungstendenz ist weit ausgeprägter als beim normalen Epithel.

e) Das Epithel dringt rücksichtslos in das Nachbargewebe z. B. in das Peritoneum unter dem aufgepflanzten Knötchen ein, was noch nie bei einer Reverdin'schen oder Thiersch'schen Epitheltransplantation auf eine Wundfläche trotz tausendfacher Erfahrung gesehen worden ist, und dies Eindringen geschieht, obschon das Epithel nach der freien Fläche weit mehr freien Raum hat als nöthig. Es folgt also nicht etwa nur praeformirten Bahnen, nachdem es einmal an einen falschen Ort hingerathen ist, so wenig wie der Krebs überhaupt ausschliesslich Lymphwege oder andere praeformirte Bahnen bei seiner continuirlichen Ausbreitung benutzt. (Vergl. Langhans in Kocher: Krankheiten des Hodens. Deutsche Chirurgie Liefer. 50b pag 458).

Mithin zeigt das Krebsepithel schon von Anfang an unter mechanischen Bedingungen, die ein normales Epithelwachsthum gestatteten, eine abnorme specifische morphologische Wachsthumstendenz, denn es bildet nicht einen Epithelüberzug sondern Krebs, höchstens noch Andeutungen von Epithelüberzug, und es wuchert wenn auch nicht ganz so üppig in fremdes Gewebe hinein wie in dem freien Lumen. Es zwingt das Bindegewebe eventuell noch zur Bildung eines Papillarkörpers, wesentlich aber zur Bildung eines Krebsgerüstes. Dies lässt sich übrigens in nuce auch schon ohne histologische Untersuchungen an dem macroskopischen Verhalten der Krebse allein erkennen.

4) Hansemann's geistreicher Versuch auf Grund seines Befundes der asymmetrischen Mitosen im Krebs durch seine Theorie der Anaplasie diese besondere

Qualificationen der Krebszellen zu erklären, hat jedenfalls eine weitere Stütze der Ansicht gebracht, welche in diesen besonderen Eigenschaften des Krebsepithels die nächste Ursache der Krebsbildung sieht.

Damit ist aber nicht gesagt, dass man sich als Anhänger dieser Ansicht etwa seiner Theorie völlig anschliessen muss. Die Thatsache, dass die Verhornung des Epithels in gewissen Krebsen so auch in unserem Rattencarcinom weit stärker ist, als im normalen Mutterepithel spricht nicht gerade für seine Lehre. Sieht doch Hansemann gerade das Ausbleiben von Verhornung bei Plattenepithelkrebs als ein besonderes Zeichen stärkerer Anaplasie an.

Man mache uns nicht den Einwand, dass an dieser übermässigen Hornproduction lediglich die Abgeschlossenheit des Krebsalveolus schuld sei, die das centrale Epithel einsperre, denn die nicht verhornten Plattenepitheliome widerlegen eine derartige rein mechanische Annahme gründlich.

Wir sind auf die oben erwähnte Controverse, ob das Wesen der Krebsbildung in Veränderungen des Epithels oder in solchen des Bindegewebes und passiver Rolle des Epithels liege, die neuerdings durch verschiedene Arbeiten Ribbert's wieder mehr zur Discussion gestellt worden ist, ausdrücklich hier nur soweit eingegangen, als unsere Untersuchungen am Rattenperitonealkrebs zu derselben in directe Beziehung traten. Es werden deshalb jene Arbeiten, so wie die Entgegnung Hauser's und die vielen übrigen Punkte dieser Frage hier nicht genauer erörtert.

Anhang.

Einige Bemerkungen über Riesenzellen im Carcinom.

In sehr vielen Schnitten des Carcinoms von Thier III. aber auch in den Knötchen des Thieres II. fallen grosse Riesenzellen auf, deren Deutung zuerst erhebliche Schwierigkeiten machte[1]). Zum allergrössten Theil haben sie den Langhans'schen Typus mit randständigen Kernen, die die ganze Peripherie oder einen Theil derselben einnehmen. Sie liegen theils an Stelle eines Krebsepithelballens oder am Rande solcher und zwar dem Horn aufgelagert. Zwei Riesenzellen fanden sich auch frei an der Oberfläche des Peritoneums vor. Sind sie am Rande der verhornten Epithelmasse gelegen, so haben sie eine kugelsegmentartige Form und ihr kernloser Theil ist dem Horn zugekehrt. Indess kommen auch sehr unregelmässige Formen vor z. B. wenn eine Riesenzelle zwischen 2 verhornten Krebskörpern anliegt und beide partiell umfasst, oder einen unregelmässig geformten grösseren Krebskörper umschliesst. Nicht selten sind auch mehrere Riesenzellen um eine Hornepithelmasse herumgelagert; bisweilen erscheint der Langhans'sche Typus nicht ausgeprägt, aber dann gelingt es bei Verfolgung der Riesenzelle durch die Serie so gut wie immer denselben an einem andern Schnitt der gleichen Zelle nachzuweisen.

Im Anfang waren wir der Ansicht diese Riesenzellen als epitheliale im Sinne von E. Krauss aufzufassen und sie gleichsam als partiell verhornte durch Theilung der Kerne ohne Zelltheilung entstandene Abkömmlinge der Krebszellen anzusprechen. Ja, wir waren sogar geneigt, die oberflächlich auf dem Peritoneum gelegene Riesenzelle in Fig. 11, die in diesem Schnitt isolirt erscheint, jedoch nach dem folgenden zu urtheilen dem äussersten Ende eines sehr kleinen einfachen Epithelknötchens mit centraler Verhornung anliegt, für ein selbstständiges minimales Krebsherdchen zu halten.

Die Lage der Riesenzellen bestimmte uns einmal zu dieser Annahme und dann ihr epithelähnliches Aussehen, das uns nicht selten zuerst in Zweifel liess, ob wir es in concreto mit Epithelballen

---

[1]) Hanan war von Arnold bei Gelegenheit der Demonstration seiner Präparate 1889 speciell auf die Riesenzellen aufmerksam gemacht worden. Arnold hatte dieselben dabei für epithelial angesprochen (mündliche Mittheilung).

oder mit einer Riesenzelle zu thun hätten. Mit zunehmender Erfahrung gelang uns indess die Differenzirung in jedem einzelnen Falle und zwar wesentlich durch die abweichende Beschaffenheit der Kerne, welche in der Riesenzelle stets kleiner waren als in den grosskernigen Plattenepithelien; welche ferner für die mittlere Vergrösserung (125 fach) durschnittlich chromatinreicher erschienen als die mit helleren und nur mit stark gefärbten Nucleoli versehenen Krebszellen. Diese Riesenzellkerne haben ein sehr kleines Kernkörperchen oder ein sehr feines Kerngerüst, sie sind rund oder länglich, oft erscheinen sie, besonders bei schwacher Vergrösserung dunkler als ihnen zukommt, weil sie gehäuft übereinander liegen. Dann gelang es auch immer das homogene matte Protoplasma des Riesenzellenleibes von dem verhornten Plattenepithel bei genauem Zusehen, bei Benutzung der Schraube und wenn kein anderes Mittel zum Ziele führte durch Besichtigung aller Serienschnitte der betreffenden Riesenzelle, abzugrenzen.

Bei genauerer Besichtigung ergaben sich jetzt für die im Gewebe gelegenen Riesenzellen folgende zwei wichtige Punkte:

1) alle Riesenzellen lagen unmittelbar dem Bindegewebe des Stromas an und
2) alle Riesenzellen waren zugleich direct todtem d. h. verhorntem Epithel angelagert oder umschlossen solches Epithel zu mehreren, oder in ihrem Zellleib entweder in sofort deutlich erkennbarer Form oder in Rudimenten, welche eventuell nur noch als schmale glänzende Linien kenntlich waren.

Diese beiden Punkte liessen sich nur in zuerst zweifelhaften Fällen durch Verfolgung der betreffenden Riesenzelle durch die Serie stets mit voller Sicherheit nachweisen.

Für die Riesenzelle in Fig. 11 gelang dieser Beweis für 2) allerdings nicht, jedoch fand sich ein ganz analoges Exemplar in einem andern Schnitte vor, in dessen Leib rudimentäre Hornschuppen noch nachweisbar waren. Auf die genauere Beschreibung der Hornschuppenreste brauchen wir wohl nicht einzugehen, da derartige Bilder von Manasse und Krückmann bereits beschrieben sind.

Folglich sind die Riesenzellen in unserem Fall

1) als Fremdkörperriesenzellen aufzufassen, welche sich um verhorntes Epithel gebildet haben und
2) ohne jeden Zwang auf bindegewebigen Ursprung zurückzuführen. Sie haben sich stets da gebildet, wo die Verhornung des Epithels bis zum Rande der Krebskörper vorgeschritten war, so dass Hornmasse direct mit dem Stroma in Berührung kam.

Die vereinzelte Riesenzelle auf der freien Oberfläche, in welcher ein Hornrest vorhanden war, dürfte einem abgelösten frei in die Bauchhöhle gerathenen Hornpartikel ihren Ursprung verdanken. Dass solche verhornte Zellen frei werden konnten, das geht direct aus dem Umstand hervor, dass in manchen Krebsknötchen das verhornte Epithel bis zur Peritonealhöhle reichen konnte.

Das Vorkommen von Riesenzellen in Carcinomen ist, abgesehen von vereinzelten Mittheilungen, von E. Krauss (Virchow's Archiv Bd. 95 1884) und neuerdings von Krückmann (Virchow's Archiv Bd. 138 Supplement 1895) genauer behandelt worden. In beiden Abhandlungen findet sich die Litteratur angegeben[1]). Abgesehen von der Bildung von Riesenzellen um Catgutfäden in einem Fall, die ja nur eine mehr zufällige Beziehung zum Krebs hatte, waren es stets Hautkrebse und ein Talgdrüsenadenom, in welchem der erste der beiden Autoren, der unter Arnold und Thoma arbeitete, die Riesenzellen fand. Der ganzen Beschreibung nach und speciell den Abbildungen Fig. 3 u. 7. seiner Arbeit nach zu urtheilen, hat es sich genau um dieselben Formen gehandelt, die auch wir gefunden haben. Auf die Détails kommen wir noch später zurück.

Krauss fand die Riesenzellen

1) mitten in Epithelzapfen in Gesellschaft anderer vielkerniger Protoplasmamassen oder als circumscripte Kernanhäufung in den im übrigen verhornten Zapfen
2) am Rande der Epithelzapfen
3) endlich im Granulationsgewebe.

---

[1]) Es sei bei dieser Gelegenheit noch angeführt, dass Partsch in Breslau 1882 ein Mammacarcinom mit vielen Riesenzellen beobachtete, dessen Präparate Hanau 1883 zu sehen Gelegenheit hatte. Wir werden diesen Fall, von welchem uns Partsch freundlichst Schnitte zur Verfügung stellte, in Verbindung mit andern bei einer andern Gelegenheit behandeln. Auch auf die Frage nach dem Befund von Tuberkeln im Carcinom (Friedländer, Köster, Ribbert) gehen wir hier nicht ein.

Er hält die Riesenzellen wesentlich für epitheliale Gebilde, erstens wegen ihrer sub 1) angegebenen Lage, und weil er glaubt, bei dieser die Inclusion von Granulationsgewebe auf Grund der Untersuchung zahlreicher Schnitte ausschliessen zu können; ferner wegen der Aehnlichkeit ihrer Kerne und ihres Plasma's mit Epithel; dann wegen ihrer engen räumlichen Beziehung zum Epithel. Sogar die im Granulationsgewebe gelegenen hält er für meist epithelial, weil ihre isolirte Lage nur durch die Schnittrichtung bedingt sei.

Der Gedanke, ob Fremdkörperriesenzellen in Frage kommen, ist bei Krauss nicht erwähnt.

Die erste Angabe, dass Fremdkörperriesenzellen bindewebiger Genese sich in einem Carcinom um verhorntes Epithel vorfanden, stammt von Hanau und ist in der Arbeit von Carl Meyer (Ziegler's Beiträge Bd. 13 pag. 99, 1893.) kurz mitgetheilt. An eine Beziehung dieses Befundes zu den Krauss'schen Angaben ist an der betreffenden Stelle jedoch nicht gedacht.

Die weiteren Mittheilungen von Manasse, Runge und Krückmann über Fremdkörperriesenzellen um Hornepithel in nicht krebsigen Bildungen lassen wir hier bei Seite.

Krückmann berichtet in seiner unter Lubarsch ausgeführten Arbeit u. A. über 2 Fälle von Plattenepithelkrebs mit Riesenzellen. In dem einen enthielten die grösseren Riesenzellen fast immer deutliches verhorntes Epithel, andere waren necrotischem Material angelagert. Ob auch Riesenzellen ohne irgend welche räumliche Beziehung zu Fremdkörpern vorhanden, ist nicht angegeben. Die Riesenzellen waren entweder allseitig von Krebsepithel oder allseilig von Stroma umgeben.

Im 2. Fall lagen die Riesenzellen im Epithel und ein Theil von ihnen enthielt todtes Epithel als Einschluss. Mit vollem Recht wird von Krückmann betont, dass die histogenetische Ableitung der Riesenzellen nicht so einfach ist, wie Krauss glaubt, und dass es nicht möglich ist, aus ihrer Epithelähnlichkeit ihre epitheliale Abstammung zu construiren. Eine wirklich sichere Entscheidung sei in den seltensten Fällen möglich. Verschiedene Versuche microchemisch und tinctoriell ins Klare zu kommen, ergaben Krückmann kein brauchbares Resultat.

Wir können ihm auch völlig beistimmen, wenn er von den von Krauss angeführten Momenten die Lagerung der Riesenzellen

für das wichtigste hält. Liegen sie im Stroma isolirt, so sei diese Lagerung mit einer nicht epithelialen Genese vereinbar, finden sie sich im Epithel eingeschlossen, so sei die Annahme einer nicht epithelialen Entstehung schwer möglich, wenn man nicht annehmen wollte, dass Wanderzelleu zwischen die Epithelien eingedrungen seien und sich dort zu Riesenzellen umgewandelt hätten. Da endlich allgemein und speciell pathologische Gründe nicht gegen die epitheliale Abstammung der Riesenzellen sprechen, so hält Krückmann die epitheliale Genese für die wahrscheinlichere.

Derselbe Autor giebt auch die Erklärung für die von Krauss beschriebenen Riesenzellen. Er sagt wenigstens direct, dass dieser Autor in seinem Talgdrüsenadenom abgestorbene Epithelien in den Riesenzellen richtig gesehen, aber nur insofern unrichtig gedeutet habe, als er sie nicht eine Rolle als Fremdkörper spielen liess, sondern als nachher abgestorbene Componenten von Zellconglomeraten, für welche er eben einen Theil der Riesenzellen erklärt. (Krückmann l. c. pag. 148.)

Dass Krückmann alle Krauss'schen Riesenzellen in der gleichen Weise deutet, ist zwar nicht direct ausgesprochen, aber nach der Bemerkung auf pag. 159, dass Krauss ebenso wie Goldmann trotz guter und sorgfältiger Untersuchung und Beobachtung eine richtige Erklärung schuldig geblieben sei, wird man es wohl annehmen dürfen.

Unsere Stellung zu den Angaben von Krauss und Krückmann ist folgende:

1) was unser Rattencarcinom anbetrifft, so haben wir uns puncto Aetiologie und Histogenese der Riesenzellen oben entschieden ausgesprochen: wir fassen die Riesenzellen als durch Fremdkörperwirkung erzeugt und als bindegewebig auf.

2) Puncto Aetiologie stimmen wir demnach mit Hanau's früherer Angabe bei Carl Meyer überein und mit Krückmann. Die Krauss'schen Riesenzellen halten wir mit Krückmann auch für Fremdkörperzellen einmal in Uebereinstimmung mit dem von Krückmann pag. 148 Bemerkten, zweitens auf Grund der Krauss-schen Abbildungen selbst bes. Fig. 3, in welcher man die feinen im kernlosen Theil von Riesenzellen z. Th. sehr gut als Contouren undeutlich gewordener Hornepithelien auffassen kann. In Fig. 7. (Talgdrüsenadenom) sieht man ja in der mit a bezeichneten Zelle

links unten auch eine Andeutung derselben Dinge, im übrigen stimmt das Bild aber so gut mit manchen der unserigen überein, dass wir auf die gleiche Art der Zellgebilde schliessen können. Es lägen alsdann in Fig. 7 Flächenansichten von Riesenzellen vor, deren Fremdkörper von ihnen bedeckt wären oder erst den folgenden Schnitten der Serie angehörten.

Da Krauss keine Serienschnitte benutzt zu haben scheint, so sind ihm wohl deshalb die nicht sehr praegnanten Fremdkörper entgangen.

Hanau hat übrigens noch einige andere Fälle von Riesenzellenbildung in Carcinomen und andern epithelialen Geschwülsten seit der ersten Mittheilung bei Meyer beobachtet und dieselben direct stets als Fremdkörperbildung aufgefasst, allerdings ohne damals an Krauss' Angabe zu denken.

Wir sind deshalb der Ansicht, dass die Riesenzellen in Carcinomen, ganz zweifellose Bacillentuberculose ausgenommen, am ersten wohl alle auf Fremdkörper — todte Zellen — zurückzuführen sein dürften.

Bestärkt werden wir in dieser Ansicht dadurch, dass dieselben wie es scheint, mindestens fast ausschliesslich, bei Plattenepithelkrebsen gefunden worden sind.

3) Was die Histogenese anbetrifft, so möchten wir ohne die Gründe, welche überhaupt für epitheliale Genese von Riesenzellen unter andern pathologischen Verhältnissen sprechen, zu missachten, gestützt auf unsere klaren Befunde, der Ableitung der Riesenzellen vom Krebsepithel gegenüber in andern als unseren Fällen uns recht reservirt verhalten.

Als einzig verwendbares Mittel zur Differentialdiagnose zwischen epithelialer und bindegewebiger Riesenzelle im Krebs betrachten wir ihre Lage und über diese giebt nur die Serie eine sichere Auskunft. Wie oft glaubten wir Anfangs eine Riesenzelle sei räumlich vom Stroma getrennt, bis uns die Serie eines Besseren belehrte. Man denke nur an das Trugbild, das ein Schnitt giebt, der den Krebskörper tangential und die Riesenzelle flächenhaft trifft, besonders wenn sie etwa in einer Mulde der Epithelmasse liegt, oder wenn der Schnitt den Krebskörper durchschneidet und mit ihm die Riesenzelle, welche in einem schmalen Vorsprung des Stromas liegt, der in den Epithel-

ballen eindringt. Auf diese Weise kann dann das Bild einer von Epithel allseitig umschlossenen Riesenzelle, wie es Krauss und Krückmann beschrieben — Krauss sogar in dem im übrigen verhornten Epithelzapfen — optisch zu Stande kommen. Die Lage zwischen Epithel und Stroma dürfte aber kaum durch ein Trugbild vorgetäuscht werden können.

Wir möchten daher gerade auf Grund des Fehlers, den wir zuerst begingen, und auf Grund unserer späteren Erkenntniss desselben, die von Krauss und von Krückmann gegen die bindegewebige Genese ihrer Riesenzellen angeführten Gründe vorerst nicht für durchschlagend ansehn.

4) Bei dieser Gelegenheit möchten wir auch bemerken, dass für die Entscheidung der Frage, ob Riesenzellen dem Langhansschen Typus angehören oder nicht, wie die Riesenzellen im Rattenkrebs gezeigt haben, die Serie nothwendig sein kann.

Durch einen einzelnen Schnitt, namentlich einen dünnen, kann das Trugbild einer diffuskernigen Riesenzelle aus einer in Wirklichkeit pol- oder rand-kernigen durch geeignete Schnittrichtung leicht erzeugt werden, nie aber umgekehrt.

Es sind daher bei Gemischen von Riesenzellenbildern beider Formen die diffuskernigen unter Umständen anfechtbar, die Langhans'schen nie. Diese Thatsache ist bei Beurtheilung mancher Fremdkörperriesenzellen wohl zu beachten.




Taf. I.
Fig. 1.
Fig. 2.
Fig. 8.
Fig. 3.
Fig. 4.
Jenny del.
Alb. Schütze Lith. Inst. Berlin
v. Langenbeck's Archiv Bd. LI.





Jenny del.

Alb. Schütze Lith. Inst. Berlin.

